UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II
Unités d'Enseignement et de Recherche
de Sciences médicales et pharmaceutiques

Année 1973 - Thèse N° 19

La Cytosine arabinoside: son application dans le traitement des leucémies aiguës de l'adulte

(particulièrement dans leur forme myéloblastique)

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement

le Vendredi 26 Janvier 1973

par Marie-Françoise LAVILLE née DIET

née le 31 Mars 1939 à BREST (Finistère)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. R. SARIC, Professeur . . . . . Président

M. J.M. GUILLARD, Agrégé . . . . . Juges

M. F. MOREAU, Agrégé . . . . . Juges

M. M. BOISSEAU, Agrégé . . . . . Juges

Éditions Bergeret, 2, rue Bergeret - BORDEAUX
— Tél. 91.12.59 —

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II
Unités d'Enseignement et de Recherche
de Sciences médicales et pharmaceutiques

Année 1973 - Thèse N° 19

La Cytosine arabinoside: son application dans le traitement des leucémies aiguës de l'adulte

(particulièrement dans leur forme myéloblastique)

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement

le Vendredi 26 Janvier 1973

par Marie-Françoise LAVILLE née DIET

née le 31 Mars 1939 à BREST (Finistère)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. R. SARIC, Professeur . . . . . Président

M. J.M. GUILLARD, Agrégé . . . . . Juges

M. F. MOREAU, Agrégé . . . . . Juges

M. M. BOISSEAU, Agrégé . . . . . Juges

Éditions Bergeret, 2, rue Bergeret - BORDEAUX
— Tél. 91.12.59 —

Henri..... *pari tenu ... je n'y serais pas parvenue sans toi.*

A Jérôme, Bénédicte et François, mes enfants,

beaucoup de temps maintenant, rien que pour vous.

A mes parents,

en témoignage de ma tendresse et de ma gratitude.

A tous les miens

avec toute mon affection.

A mes amis....

pour leur participation "morale" très active !

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547324_0008

Aux Laboratoires UPJOHN

pour leur importante documentation.

A Monsieur le Docteur RIQUET

Docteur en Médecine
Docteur ès Sciences
Médecin Chef du Service de Médecine préventive du C.H.R.
Chargé de cours d'Anthropologie à l'Université de Bordeaux I

Pour votre compréhension et votre soutien cordial et efficace, je vous adresse mes plus chaleureux remerciements.

A Monsieur le Professeur J. AUBERTIN

Professeur de Clinique médicale et Maladies infectieuses
Médecin des Hôpitaux
Docteur ès Sciences

En vous remerciant très sincèrement d'avoir bien voulu me confier les observations de votre service pour la rédaction de cette thèse.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur M. BOISSEAU

Maître de Conférences agrégé d'Hématologie
Biologiste des Hôpitaux

Pour votre accueil sympathique, en vous remerciant d'avoir si simplement accepté de juger ce travail.

Monsieur le Docteur F. MOREAU

Maître de Conférences agrégé de Médecine interne
Médecin des Hôpitaux

Votre très grande disponibilité, l'aide amicale que vous m'avez toujours apportée, les recherches personnelles dont vous m'avez fait bénéficier, ont été la dynamique de cette thèse.

Monsieur le Docteur J.M. GUILLARD

Maître de Conférences agrégé de Pédiatrie et Génétique médicale
Médecin des Hôpitaux

Nous avons appris à connaître votre courtoisie et votre esprit de conciliation. Votre présence dans ce jury en est ici le témoignage, je vous en remercie.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur R. SARIC

Professeur de Clinique médicale
Médecin des Hôpitaux, Chef de Service
Officier des Palmes académiques
Médaille d'Honneur du Service de Santé des Armées (Vermeil)

Vous nous avez permis par votre bienveillant accueil et votre enseignement si enrichissant, de terminer des études interrompues pendant plusieurs années.
Nous vous remercions particulièrement d'avoir bien voulu accepter la présidence de ce jury.

LA CYTOSINE ARABINOSIDE :
SON APPLICATION DANS LE TRAITEMENT
DES LEUCEMIES AIGUES DE L'ADULTE

(Particulièrement dans leur forme myéloblastique)

INTRODUCTION

Essayer de classer les différentes données concernant un antimitotique employé principalement dans le traitement des leucémies aigues myéloblastiques est à la fois déroutant et peu encourageant . Il faut admettre que le nombre des privilégiés qui tirent bénéfice de la chimiothérapie, ne dépasse pratiquement jamais 30 % des cas, quelle que soit cette chimiothérapie .

La mauvaise réputation de la leucémie aiguë myéloblastique, sur le plan thérapeutique, tient à trois facteurs essentiels (36) :

1°- L'envahissement considérable de la moelle osseuse par les cellules blastiques : l'anomalie fondamentale étant le bouleversement de la croissance et de la maturation du tissu myéloïde qui représente 50 à 75 % d'une moelle osseuse normale .

2°- La très grande hétérogénéité biologique de la maladie, regroupant sous une même appellation, de nombreux types cytologiques .

3°- L'âge, adulte ou mûr, donc moins réceptif au traitement, les défenses pouvant être amoindries .

Reconnaître cette mauvaise réputation ne signifie pas se sentir absolument démuni, mais tenter d'utiliser au mieux l'arsenal thérapeutique dont on dispose.

C'est dans cette optique qu'a été entreprise l'étude de la cytosine arabinoside et de sa meilleure utilisation dans le traitement des leucémies aiguës myéloblastiques .

Nous présentons une revue de la littérature sur le produit lui-même, ses résultats dans différentes modalités d'application . Il est à noter que ceux-ci varient beaucoup en fonction de la stratégie utilisée .

Nous confrontons ces données à notre propre expérience préliminaire pour en tirer des conclusions concrètes que nous croyons utiles .

CHAPITRE I

LA CYTOSINE ARABINOSIDE

°°°

I
PRESENTATION DE LA CYTOSINE ARABINOSIDE

La Cytosine arabinoside (CA) ou 1 - - D arabino-furanosyl (Ara-C ou Cytarabine (N. S. C. 63878) est commercialisée sous le nom :

- d'Aracytine pour les Laboratoires UPJOHN
- d'Alexan par les Laboratoires MACK .

Elle se présente sous forme d'une poudre lyophilisée que l'on dissout dans une ampoule contenant du Paraoxybenzoate de méthyle et de l'eau, pour réaliser une préparation directement injectable par voie veineuse ou sous-cutanée . Administrée en perfusion, elle est dissoute dans du sérum glucosé isotonique .

CHIMIE ET FORMULE DEVELOPPEE

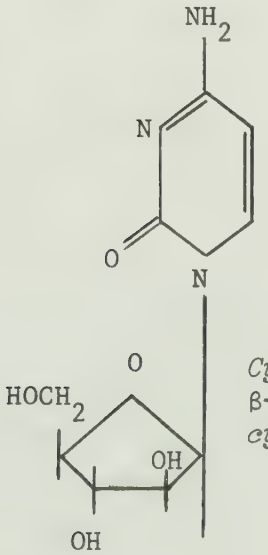
La Cytosine arabinoside est un produit de synthèse qui fait partie des Arabinosides, ceux-ci étant des analogues des nucléosides naturels qui entrent dans la composition des acides ribo et désoxyribonucléiques .

Les Arabinosides sont constitués par l'union d'un sucre à 5 atomes de carbone, l'Arabinose et d'une base purique ou pyrimidique .

Parmi ces Arabinosides, la Cytosine arabinoside, la plus connue est formée par l'union :

ARABINOSIDE + PYRIMIDINE

Sa formule développée est la suivante :



Cytosine Arabinoside
β-D-Arabinofuranosyl cytosine

Elle ne diffère d'un autre nucléoside : , la Cytidine, que par la présence d'Arabinose au lieu de Ribose .

La Cytidine après transformation enzymatique est un constituant de l'A. D. N. ; cette constatation a conduit les expérimentateurs à utiliser la Cytosine comme antimétabolite .

II
PRINCIPALES CARACTERISTIQUES

A / ACTIVITE DE LA CYTOSINE ARABINOSIDE

Elle est dirigée dans trois directions principales :

1°- Une activité antivirale qui s'exerce "in vitro" et "in vivo" chez le lapin, contre certains groupes de virus dont le groupe Herpès et le groupe Pox(20).

2°- Une activité antitumorale qui fut d'abord démontrée chez la souris par EVANS (29) . A partir de 1962, d'autres auteurs l'étudient chez l'homme et prouvent l'efficacité de la Cytosine arabinoside sur des sujets atteints de néoplasmes avancés : Tératomes, Lymphomes malins et épithéliomas (66-45-49-46) .

3°- Une activité antileucémique testée d'abord chez des animaux d'expérience puis en clinique humaine ; c'est dans ce domaine que la Cytosine arabinoside a fait ses preuves et a donné ses meilleurs résultats.

HENDERSON et BURKE (41) l'utilisent déjà en 1965 dans le traitement des leucémies avec des pourcentages de réussite satisfaisants . Le titre d'un article de J. BERNARD en 1966 (5) est éloquent "Un nouvel agent actif dans le traitement des leucémies aigues : la Cytosine arabinoside" .

Parallèlement "L'acute leukemia Group B" mène une vaste enquête sur le même produit et ses conclusions sont concordantes : 30 % de rémissions complètes(1).

(1) Les critères de rémission complètes sont très stricts. Ce sont les mêmes, admis, à peu de choses près, en France et dans les pays anglo-saxons. A savoir, pour un sujet adulte :

- *Un examen clinique normal.*
- *Un sang périphérique - cote 1 - comprenant au moins :*
  - *1 500 polynucléaires neutrophiles matures/mm3*
  - *12 g/100 ml d'hémoglobine chez l'homme, 11 g/100 ml chez la femme*
  - *100 000 plaquettes/mm3.*
- *Une moelle osseuse, qualifiée de M_1, c'est-à-dire riche et polymorphe où quantitativement et qualitativement l'érythropoïèse, la granulocytopoïèse et la mégacaryocytopoïèse sont normales. Cette moelle osseuse ne doit pas contenir plus de 5 % d'hémocytoblastes.*

A côté de ces critères ou "Statut A" on peut distinguer un ""Statut B" qui correspond à l'état de rémission partielle et qui implique :

- *soit une moelle osseuse contenant entre 5 et 20 % de blastes - cote M_2 - mais un sang périphérique cote 1;*
- *soit une moelle osseuse - cote M_1 - et dans le sang périphérique : au moins 7 g/100 ml d'hémoglobine (maintenus sans transfusions), au moins 500 polynucléaires neutrophiles matures/mm^3 et entre 25 000 et 100 000 plaquettes/mm^3.*

Depuis cette date les observations se multiplient . Retenons celle de FIERE (33) en 1971 qui parle de la Cytosine arabinoside comme d'un agent antileucémique dont l'importance apparaît croissante . Son efficacité étant admise, il est un point très intéressant à souligner : le nombre des rémissions obtenues dans les cas de leucémies aigues myéloblastiques . Ces formes d'hémopathies habituellement très évolutives et rebelles à la thérapeutique, répondent très bien à cet antimitotique . Donc, à l'actif de la Cytosine arabinoside, sa potentialité antileucémique certaine, spécialement dans les formes myéloblastiques (59) .

Son utilisation en clinique humaine est étayée par les travaux du Dr. SKIPPER sur la leucémie L. 1210 de la souris . Nous consacrerons un chapitre particulier à ces travaux d'une très grande importance .

B / NOTION DE RESISTANCE

D'une manière générale , A. BARRY (2) distingue avec Cl. JACQUILLAT trois formes de résistance thérapeutique :

- Une résistance initiale, rare, se manifestant d'emblée envers des médicaments habituellement efficaces . (Nous n'avons jamais trouvé mentionnée une telle forme de résistance en ce qui concerne la Cytosine arabinoside).

- Une résistance acquise, c'est-à-dire une baisse de la sensibilité au produit d'une rechute à l'autre.(Pas de résistance acquise pour la Cytosine arabinoside) . Les pourcentages de rémissions obtenus se voient aussi bien en phase 1 qu'en phase 2 ou 3 de la maladie . Si ces pourcentages sont moins bons lors des rechutes, cela tient avant tout à l'évolution propre de la leucémie et non à la diminution d'activité de la thérapeutique).

- Une résistance chronologique selon laquelle une leucémie aiguë résistante à des médicaments déjà utilisés le sera aussi à un produit nouveau . Cette notion n'est absolument pas à retenir en ce qui concerne la Cytosine arabinoside . Les résultats obtenus, le sont aussi bien en première attaque qu'en dernier recours . Le plus souvent même, la Cytosine arabinoside se montre active chez des malades qui ont épuisé les ressources de la pharmacopée antimitotique . Nous aurons l'occasion de le démontrer .

C / REACTIONS CROISEES

Outre l'absence de résistance que nous venons de rapporter, il est une autre caractéristique très importante : l'absence de réactions croisées avec les autres antimitotiques . Dans une maladie où une polychimiothérapie est très souvent nécessaire, cette propriété majeure permet de très nombreuses associations médicamenteuses que nous envisagerons dans un prochain chapitre .

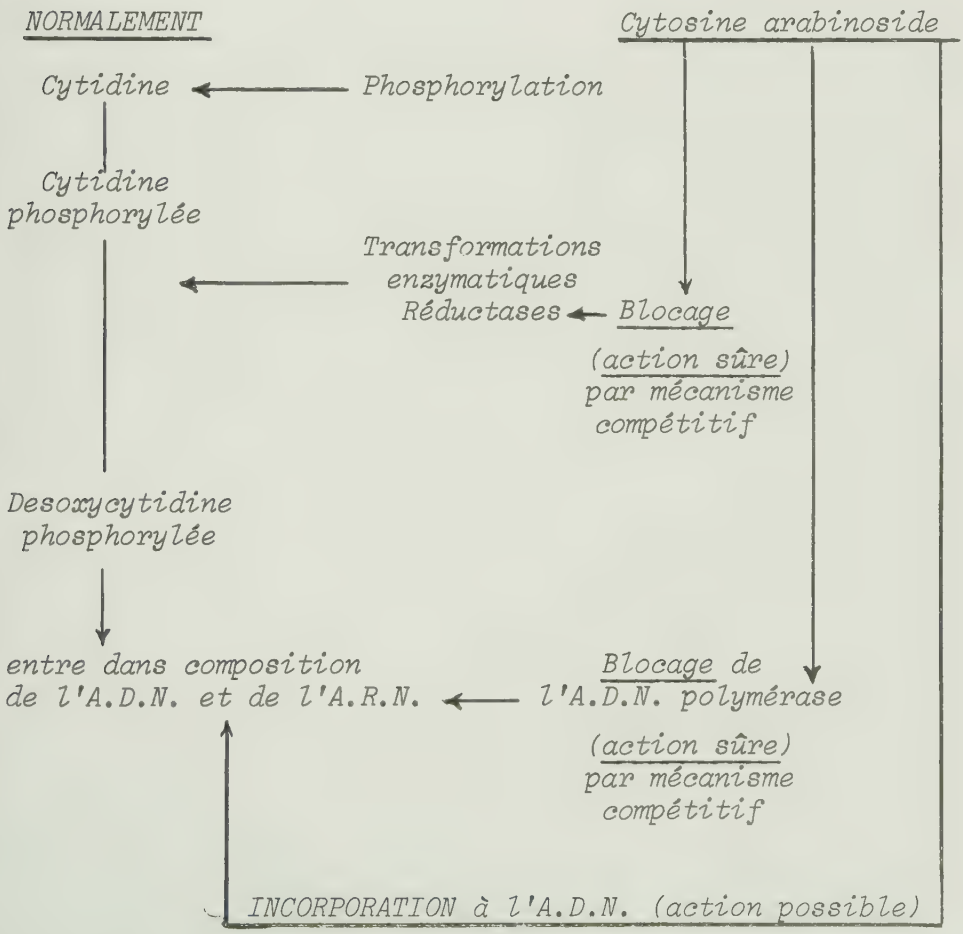
D / TOLERANCE

Nous ne ferons que mentionner ici la très bonne tolérance de la Cytosine arabinoside . Nous la démontrerons en étudiant sa faible toxicité . Comme preuve , nous citerons les doses parfois considérables reçues par certains malades, sans accidents majeurs .

III

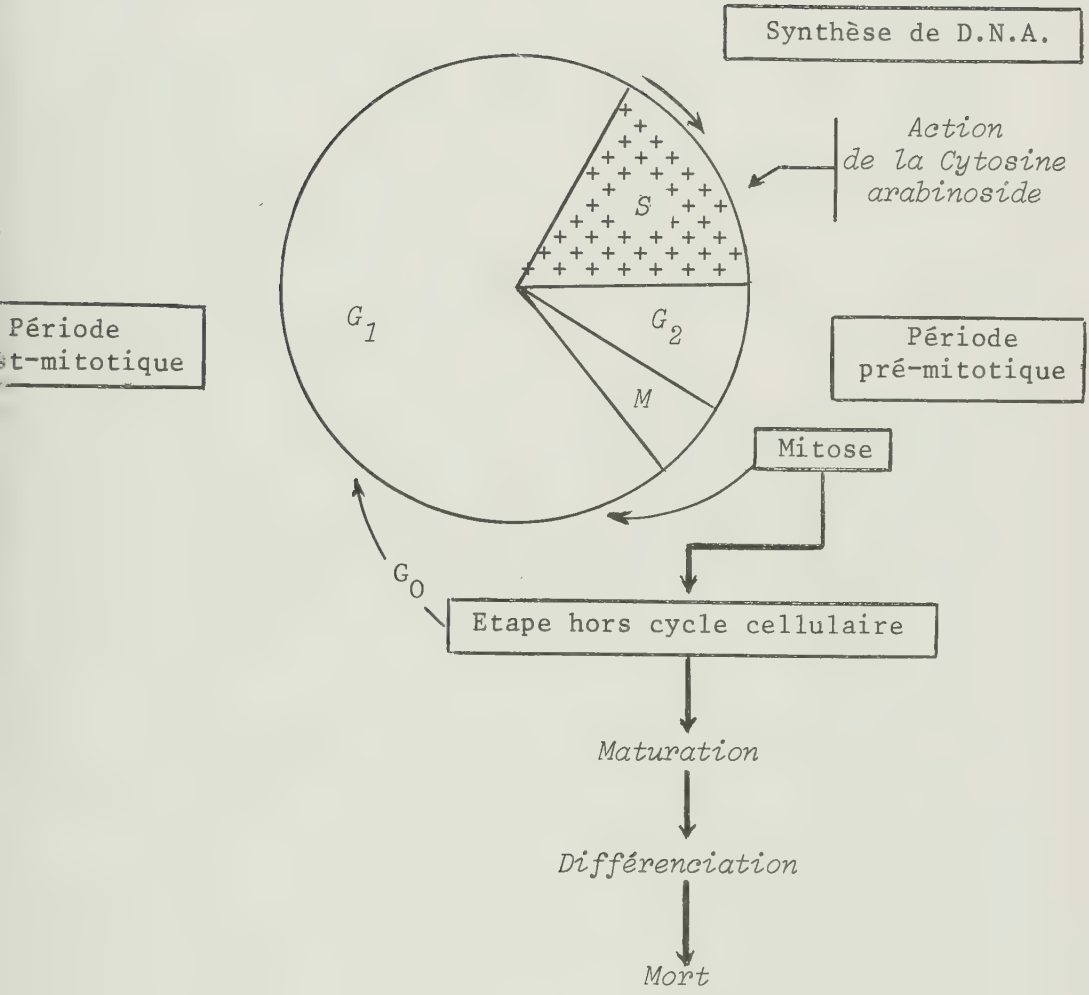
MODE D' ACTION

Nous avons noté en présentant la Cytosine arabinoside que sa structure moléculaire est très proche de celle de la Cytidine . On peut très succinctement essayer de résumer comme suit son mécanisme d'action :



La Cytarabine agit donc sur les acides nucléiques, D.N.A. et R.N.A. des leucocytes . Elle possède un pouvoir anti-acide nucléaire .

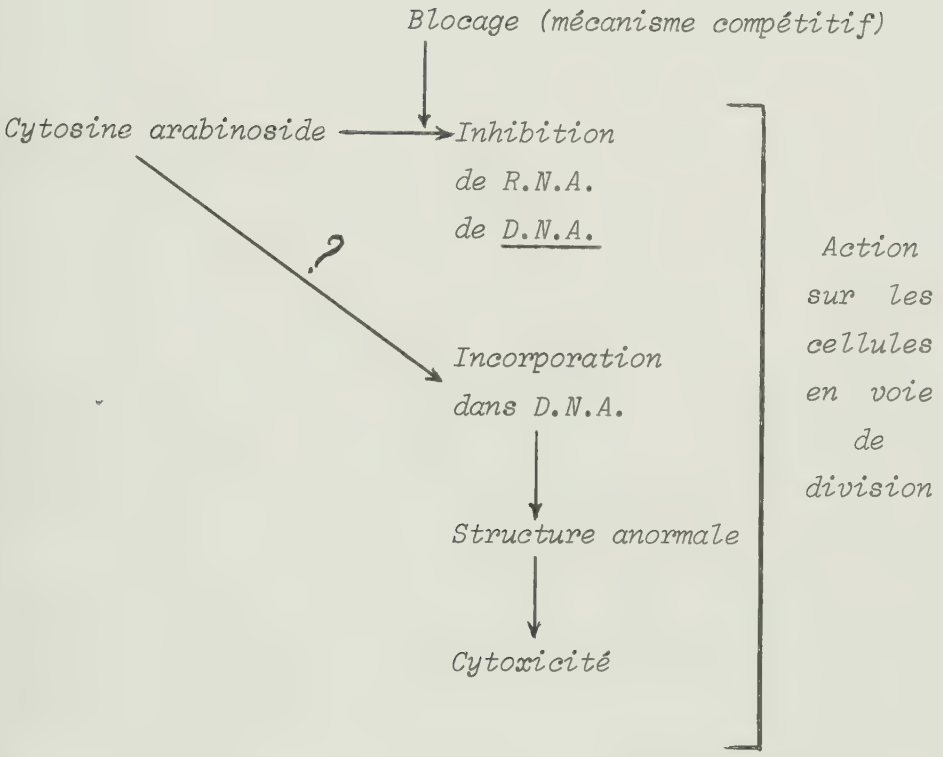
Dans une étude récente (30) M.G. FARROW rend compte d'un système destiné à tester les effets de la chimiothérapie sur les acides nucléiques . Cette méthode est basée sur l'absorption, la phosphorylation et l'incorporation de substances radio-actives dans D.N.A. et R.N.A. des leucocytes . L'inhibition par la Cytosine arabinoside de l'incorporation de ces substances radio-actives est ensuite mesurée dans les leucocytes d'un sang normal et dans ceux des différents types de leucémies . Il ressort de cette étude que le pourcentage d'inhibition de D.N.A. est beaucoup plus bas chez les sujets normaux que chez les sujets leucémiques . Ce fait confirme d'autres travaux montrant que l'Ara-C agit seulement sur les cellules en phase de synthèse de D.N.A. , phase S, donc sur les cellules en division et peu sur les cellules au repos (schéma d'un cycle cellulaire d'après A. BARRY (2) .


Synthèse de D.N.A.
Action de la Cytosine arabinoside
S
G_1
G_2
M
Période t-mitotique
Période pré-mitotique
Mitose
G_0
Etape hors cycle cellulaire
Maturation
Différenciation
Mort

D'autre part, l'expérimentation de M. G. FARROW, qui porte également sur la 6-mercaptopurine, permet d'établir un parallèle entre les tests "in vitro" et les observations "in vivo" . Les malades porteurs d'une leucémie aiguë myéloblastique répondent à l'Ara-C "in vivo" et ce médicament se trouve le plus inhibiteur "in vitro" . Efficace sur l'inhibition de D. N. A. mais cinq fois plus encore sur celle du R. N. A. la Cytosine toujours selon le même auteur, agirait donc aussi au niveau de la biosynthèse du R. N. A.

FIERE (33) émet, en outre, l'hypothèse d'une incorporation possible à la structure même des acides nucléiques rendant celle-ci anormale et entraînant une forte toxicité cellulaire . Lorsque nous traiterons de cette toxicité cellulaire, nous verrons que W. BELL ne retient pas cette hypothèse du fait de la très rapide reversibilité de ces aberrations .

En résumé, nous pouvons conclure du mécanisme d'action par le schéma suivant :



De ce schéma, nous retiendrons utilement le dernier terme : action sur les cellules en voie de division . L'efficacité de la Cytosine arabinoside serait maximum si on pouvait obtenir un plus grand nombre de cellules leucémiques en train de se diviser pendant que les cellules normales resteraient en phase G_1 ou G_o. A défaut, sans doute existe-t-il un optimum d'administration, en fonction de l'horaire, de la dose, ou des deux, qui permet d'approcher ce résultat . Nous nous efforcerons de le définir .

IV
PHARMACOLOGIE

En acquis, nous connaissons l'activité anti-leucémique de la cytosine arabinoside et son mécanisme de base : l'action compétitive qu'elle exerce sur la synthèse des acides nucléiques . Il nous faut maintenant envisager l'étude de son métabolisme dont découleront sa toxicité et les règles de son utilisation .

Si l'on admet, en effet, que le nombre de cellules leucémiques tuées par attaque médicamenteuse est fonction de la concentration du produit par le temps (CxT), c'est évidemment la pharmacologie qui doit élucider bon nombre de problèmes .

Pour déterminer le devenir de la cytosine après son administration, de nombreuses méthodes ont été mises au point . Elles sont toutes fondées sur l'incorporation de molécules radioactives et le décompte final de cette radioactivité .

Les travaux de CREASEY (25), de BAGULEY(1), et de DAH HSI WANG HO (44) ont servi de base à cette étude pharmacologique .

Nous avons essayé d'en synthétiser les résultats les plus utiles au thérapeute .

TECHNIQUES DE BASE

Des malades recevaient de l'ARA-C tritiée, soit en injection intra-veineuse directe, soit en perfusions rapides à des concentrations différentes . Des échantillons de sang étaient ensuite recueillis par ponction veineuse et subissaient "in vitro" de nombreuses manipulations pour aboutir au dosage final de la radioactivité(25).

Parallèlement, l'urine de ces malades était collectée pendant 48 heures et les métabolites présents, déterminés par chromatographie .

A partir de sang total, et par des techniques appropriéés , des préparations de cellules leucémiques étaient isolées ; de même des suspensions de moelle osseuse après ponction des crêtes iliaques . A ces préparations tissulaires étaient également incorporées des substances radioactives .

RESULTATS

1°- Désamination rapide du produit .

L'étude chromatographique , sur papier, de sang total, montre la disparition très rapide de l'ARA-C du sang circulant, moins de cinq minutes après injection intra-veineuse directe . Le seul métabolite retrouvé est l'uracyl arabinoside (ARA-U) qui n'est pas cytotoxique(25). Ce composé est le résultat d'une activité enzymatique de désamination qui s'opère principalement au niveau du foie.

L'excrétion urinaire est également très rapide. En 24 heures les deux produits retrouvés dans l'urine sont: l'uracyl arabinoside (ARA-U), pour plus de 90 %, et l'ARA-C, pour moins de 10 % .

Des échantillons sanguins ont permis d'analyser simultanément globules rouges et plasma (25) . La désamination est plus rapide dans les globules rouges que dans le plasma et plus importante chez les sujets malades que chez les sujets indemnes . HO établit un rapport entre cette activité enzymatique et la dose de médicament tolérée(44) .

BAGULEY (1) voit une relation de cause à effets entre les variations de cette désamination, celle de la demi-vie plasmatique et celle de la réponse du malade à la thérapeutique . L'inhibition de cette désamination accroîtrait l'efficacité de la cytosine arabinoside . Cependant son inhibition complète pourrait au contraire aboutir à un effet inverse par libération de désoxycytidine. Normalement, la désoxycitidine est, elle aussi, désaminée, donc inopérante, sa propriété majeure étant d'inverser les effets de la cytosine arabinoside .

2°- Demi-vie plasmatique courte .

La chute rapide de la radioactivité sanguine correspondant pour la cytosine arabinoside à une demi-vie plasmatique courte est rapportée par tous les pharmacologistes (25-44-54-1-64-23) . Les chiffres avancés vont de 30 à 60 minutes pour CREASEY (25) , de 3 à 9 minutes pour BAGULEY , mais tiennent compte de deux paramètres variables : le schéma d'administration (horaire et dose) , la sensibilité individuelle du malade . Avant d'analyser ces facteurs et leurs retentissements, il nous faut souligner l'apport original constitué par les travaux de HO (44).

a) Courbe biphasique de disparition plasmatique de l'ARA-C .

Comme nous l'avons mentionné précédemment, toutes les études pharmacologiques font état de la chute rapide de la radioactivité plasmatique qui dessine donc une courbe de disparition à pente raide . Pour HO cette courbe au contraire présente deux phases :

- La première , rapide, correspond à une demi-vie plasmatique moyenne de 12 minutes ; elle est le reflet du métabolisme et de la distribution du produit .

- La deuxième, plus lente, avec une valeur moyenne de 111 minutes est en partie expliquée par la libération lente de l'ARA-C par les cellules où il était concentré comme nucléotide .

Les travaux antérieurs rapportaient eux, une disparition globale, mais faisaient état de la séquestration rapide du produit par les cellules (25) . L'originalité des travaux de HO repose donc sur la mise en évidence de cette disparition en deux temps, toute l'importance biologique étant centrée sur le second . Cette deuxième portion de courbe représente en effet plus de 50 % de la concentration par le temps, donc de l'efficacité .

b) Variations en fonction de la dose et du mode d'administration .

Nous appuyant toujours sur les travaux de HO (44) nous avons pu dresser les corrélations suivantes:

1- L'ARA-C est injectée en intra-veineuses rapides pour des doses allant de 47 mg/m^2 à 3000 mg/m^2 (8 malades) .

La disparition plasmatique est biphasique et correspond aux chiffres énoncés plus haut .

Le rapport de la concentration plasmatique par le temps est proportionnellement plus élevé pour des doses fortes.

2- L'ARA-C est injectée en intra-veineuses rapides mais répétées toutes les 8 heures pendant 5 jours soit un total de 16 doses chacune de 47 mg/m^2 et 67 mg/m^2 (2 malades) .

L'étude pharmacologique entreprise après la première dose et après la dernière a permis de dresser des courbes superposables et d'obtenir des résultats comparables à ceux de l'ARA-C en perfusion .

3- L'ARA-C est injectée en perfusion continue après "dose amorce" par une intra-veineuse rapide (4 malades).

Pour 112 mg/m^2, on maintient un taux plasmatique constant compris entre 0, 05 et 0, 12 µgr/ml .

En augmentant les doses, on augmente légèrement ce taux .

La dose optimum semble se situer entre 100 et 200mg/m^2/j, ce qui permet une concentration moyenne constante de 0, 15 µgr/ml ; cette concentration était également obtenue avec le mode d'administration précédent .

Il ressort de cette étude pharmacologique que des doses fortes d'ARA-C en courtes périodes amènent des concentrations importantes, donc léthales, de l'ordre de 1 µgr/ml mais pendant un laps de temps trop bref . Par contre, des injections à un rythme soutenu ou des perfusions, maintiennent un taux plasmatique très inférieur, 0, 15 µgr/ml, mais suffisamment étalé pour être efficace .

c) Variations individuelles .

Des variations dans la demi-vie plasmatique de la cytosine arabinoside avaient été remarquées (30) mais B. C. BAGULEY (1) les réaffirme et les motive chez des sujets leucémiques en cours de traitement . Ces malades reçoivent de l'ARA-C en 30 minutes à la dose de 2, 5 mg/kg/j ; des échantillons sanguins sont prélevés 5 minutes et 30 minutes après perfusions .

L'étude pharmacologique met en évidence des différences de valeur de la demi-vie plasmatique, d'un sujet à un autre, pour une même dose de médicament . En comparant ces

données avec les résultats cliniques une corrélation peut être établie . En effet, deux catégories de malades peuvent être distingués : ceux qui répondent à la thérapeutique et ceux pour lesquels elle demeure sans action . Or, la première catégorie correspond à des demi-vies plasmatiques plus grandes . Donc, des valeurs plus fortes consacrent des chances plus élevées d'obtenir une bonne rémission hématologique . B. C. BAGULEY (1) explique en partie ces variations par l'activité enzymatique de désamination comme nous l'avions énoncé précédemment . En fait, il leur assigne trois causes moyennes : la distribution et le métabolisme extra-cellulaire , le pouvoir de récupération de l'organisme de l'hôte, après attaque thérapeutique .

Des altérations du métabolisme de certains médicaments avaient été décrites par l'emploi antérieur de ce médicament . L'étude pharmacologique de l'ARA-C, en accord avec les données cliniques, a permis d'éliminer cette hypothèse (44) .

Désamination rapide, demi-vie plasmatique courte, donc nécessité d'une administration adéquate pour obtenir une concentration efficace, sont les conclusions de cette étude, avec l'orientation vers des tests simples, véritable fiche métabolique de contrôle, qui permettraient le réajustement de la thérapeutique .

V
TOXICITE

La toxicité majeure de la Cytosine arabinoside se manifeste à l'encontre de la moelle osseuse . C'est à la fois un effet recherché et redouté donc à contrôler. Les autres retentissements sur l'organisme sont de gravité inégale .

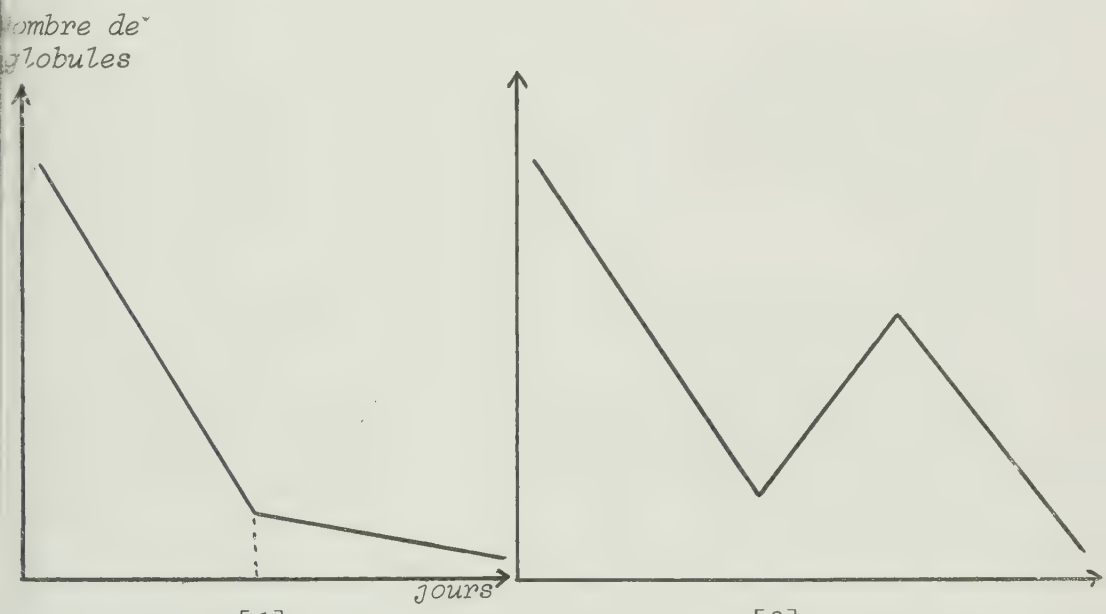
A / CYTOSINE ARABINOSIDE ET MOELLE OSSEUSE

La Cytosine est un puissant dépresseur médullaire . Cette action ne s'exerce pas brutalement comme pour certains autres antimitotiques, mais passe chez tous les malades , par un stade d'hypoplasie, puis chez certains d'aplasie . Celle-ci se voit donc tardivement après un traitement trop prolongé (6) . Cette atteinte médullaire se traduit par une cytopénie modérée ou sévère, des anomalies morphologiques et cytogénétiques, que nous allons maintenant envisager .

1°- Cytopénie .

Sa traduction essentielle est une neutropénie et une thrombocytopénie plus ou moins profondes qui font parler (59) de Cytopénie légère entre 1000 et 2000 polynucléaires, de Cytopénie marquée pour moins de 1000 polynucléaires et 50.000 plaquettes, de Cytopénie compliquée (d'infections et d'hémorragies) .

D'une façon générale ces neutropénies et thrombocytopénies ont un maximum de dépression entre le 9ème et le 12ème jour après le début de la thérapie . Une phase de récupération progressive s'instaure ensuite, mais une deuxième cure survenant le plus souvent avant son amorce, la pente dépressive se poursuit [1]. Quand le deuxième traitement est plus tardif, la remontée commence et la courbe accuse un second pic dépressif plus accentué que le premier [2].



[1] [2]

Une analyse plus approfondie nous a permis de mettre en évidence l'influence des schémas d'administration sur les retentissements hématologiques .

a) Dose équivalente administrée selon des modalités différentes .

- En intra-veineuses rapides, la Cytosine est administrée sur une période plus longue avec un intervalle libre de traitement plus important . Le temps moyen écoulé entre le début du traitement et le taux globulaire le plus bas est de 9 jours pour les granulocytes et de 11 jours pour les thrombocytes (BUCHANAN , 16) .

- Avec les perfusions étalées sur 4 à 5 jours avec intervalle libre plus court, le maximum de dépression se situe pour les globules blancs et pour les plaquettes vers le 12ème jour, donc presque au moment où survient la deuxième cure d'où dépression progressive et régulière (BUCHANAN, 16) .

b) Doses et rythme d'administration différents .

- En intra-veineuses rapides, la réponse est plus précoce, mais moins accentuée ; donc faible dépression hématologique et nécessité de doses sept fois plus fortes qu'en perfusion pour obtenir la même réponse (ELLISON, 28) .

- En perfusions :

. de 350 à 600 mg/m^2 dépression médullaire modérée(17) mais se produisant à des taux d'autant plus bas que le temps de perfusion est plus long (ex :
  - à 400 mg/m^2 en 92 heures,
  - à 450 mg/m^2 en 48 heures) .

. de 600 à 1500 mg/m^2, la toxicité augmente proportionnellement aux doses (FIERE, 33) .

. au-delà de 1500 mg/m^2, la dépression médullaire continue, mais n'est plus proportionnelle à la quantité de médicament administrée .

Pour BODEY (11), la toxicité dépend plus de la durée du traitement que de la dose totale .

Nous avons déjà souligné la nécessité de contrôles hématologiques très rapprochés pour ajuster la thérapeutique . Ajoutons que la plupart des auteurs insistent sur la nécessité des transfusions sanguines, surtout plaquettaires (28) .

La lignée rouge semble moins touchée quantitativement . L'anémie n'est pas majorée par la Cytosine arabinoside . Le taux des réticulocytes baisse constamment de façon variable dans le temps et en intensité .

La dernière remarque concerne le taux d'hémoglobine dont les valeurs chutent considérablement (jusqu'à 3 g/100 ml) , et dont le retour à la normale fait partie des critères de rémission .

2°- Anomalies morphologiques et cytogénétiques .

a) Morphologiques .

Une mégaloblastose est souvent signalée(65-16) . Elle débute avec le traitement et disparaît avec lui (16) . Mégaloblastose classique pour les uns (BUCHANAN), non caractéristique pour les autres ; moins forte avec l'emploi de la Cytosine arabinoside contre les leucémies aiguës que contre les tumeurs solides . Elle concerne surtout les cellules rouges, mais aussi les neutrophiles .

Dans le traitement d'entretien par l'Ara-C , on signale également des macrocytes et des neutrophiles hypersegmentés (16) coexistant avec des taux normaux d'hémoglobine, et une numération blanche correcte .

b) Cytogénétiques .

L'emploi de la Cytosine conditionne des aberrations cytogénétiques mineures ou majeures . Les mineures sont caractérisées par des cassures de chromosomes, des despiralisations des chromatides, des "érosions" (3-10) . Les majeures sont des fragmentations importantes des chromosomes . Les unes et les autres ont une caractéristique fondamentale : leur parfaite réversibilité en deux semaines environ, à compter du premier jour de traitement . Pour W. BELL (3), ceci renforce l'hypothèse que la Cytosine ne s'incorpore pas réellement à l'A. D. N. Pour BURKE (17) , ces altérations causent un retard dans la progression des cellules vers la phase "S" ; elles deviennent alors "mitotiquement" synchrones . Ceci signifie un plus grand nombre de mitoses au même moment et une plus grande attaque médicamenteuse possible .

B / INCIDENCE GASTRO-INTESTINALE

Nous abordons là le domaine dans lequel l'effet toxique de la Cytosine se fait le plus ressentir, non sur le plan de la gravité, mais sur celui de l'inconfort du malade . En effet, tous les thérapeutes soulignent la fréquence des nausées et vomissements, fréquence que nous estimons dépasser 70 % des cas . Ces nausées et vomissements sont pratiquement constants, quel que soit le mode d'administration : intra-veineuse rapide, perfusions lentes et semi-lentes . Certains auteurs attribuent un maximum de survenue avec l'un ou l'autre de ces schémas , mais l'accord n'est pas fait sur ce point . Par contre , toutes les publications, à une ou deux exceptions près, reconnaissent que ces inconvénients n'ont jamais été suffisants pour justifier l'arrêt du traitement .

Des ulcérations buccales sont également retrouvées, mais en nombre limité, de même que des diarrhées, des douleurs abdominales et une anorexie pouvant entraîner une chute de poids si elle persiste .

C / INCIDENCE HEPATIQUE ET RENALE

Le foie et les reins, sites principaux de dégradation et d'élimination de la Cytosine arabinoside, ont fait l'objet d'une surveillance attentive . Les malades soumis à cette thérapeutique sont contrôlés par les tests courants : (taux de bilirubine, phosphatases alcalines, transaminases, pour la fonction hépatique) ; (recherche et dosages de l'albuminurie, de l'urée sanguine et urinaire de la créatinine, pour la fonction rénale) .

Des signes transitoires de dysfonctionnement hépatique sont signalés . Ils se traduisent par des majorations du taux de bilirubine indirecte et surtout des transaminases . Ces tests se normalisent en trois semaines(16).

Donc pas d'hépatotoxicité sérieuse, ni de toxicité rénale . Seul BUCHANAN (16) rapporte le cas d'une femme mise en rémission complète par la Cytosine arabinoside et recevant ce même produit en injection sous-cutanée hebdomadaire, au titre de traitement d'entretien . Au bout de six semaines, cette malade présentait un syndrome néphrotique et décédait . Auparavant, des examens approfondis, y compris une biopsie rénale, n'avaient pu déterminer la part de responsabilité du médicament .

D / AUTRES INCIDENCES

1°- Des hyperuricémies ont été signalées ; d' où surveillance indispensable pour éviter une complication lithiasique .

2°- Des alopécies surviennent plus fréquemment .

3°- De rares cas de thrombophlébites au point d'injection ont été signalées (21) .

4°- Nous n'avons pas relevé de signes de toxicité nerveuse .

CHAPITRE II

FONDEMENT DE L'APPLICATION THERAPEUTIQUE

(Méthode Skipper)

°°°

I
TRAVAUX EXPERIMENTAUX DE BASE

Il semble qu'une observation de FURTH et KAHN, donne une orientation très précise aux travaux de recherches de SKIPPER sur les leucémies aiguës . Cette observation est la suivante : une cellule leucémique est soigneusement isolée chez une souris . Cette cellule réimplantée à une autre souris de la même lignée est capable d'induire une nouvelle leucémie et d'entraîner éventuellement la mort de ce second animal . SKIPPER (60) reprend les manipulations pour son propre compte et arrive à la conclusion effective qu'une seule cellule leucémique peut proliférer jusqu'à tuer un animal non traité .

Poursuivant ces essais de laboratoires, il acquiert la certitude que la survie d'un animal est inversement proportionnelle au nombre de cellules inoculées . Ainsi, plus le nombre de cellules tumorales est grand, plus la durée de vie est courte (60) .

A partir de ces deux principales affirmations, s'inscrit pour SKIPPER un schéma thérapeutique basé sur la nécessité de tuer chaque cellule leucémique .

En admettant ce principe, nous avons des bases solides d'avance thérapeutique, car il implique des connaissances approfondies sur la vie et la cinétique cellulaire, sur le médicament .

Concernant les cellules tumorales, il tient compte :

- du pourcentage de prolifération des cellules "in vivo".
- du temps de division cellulaire.
- du temps de doublement d'une population cellulaire .
- du temps de restauration des tissus sains . Les cellules indemnes peuvent en effet être atteintes en même temps que les autres; mais dans quelle proportion?

Concernant le médicament, il fait entrer en ligne de compte :

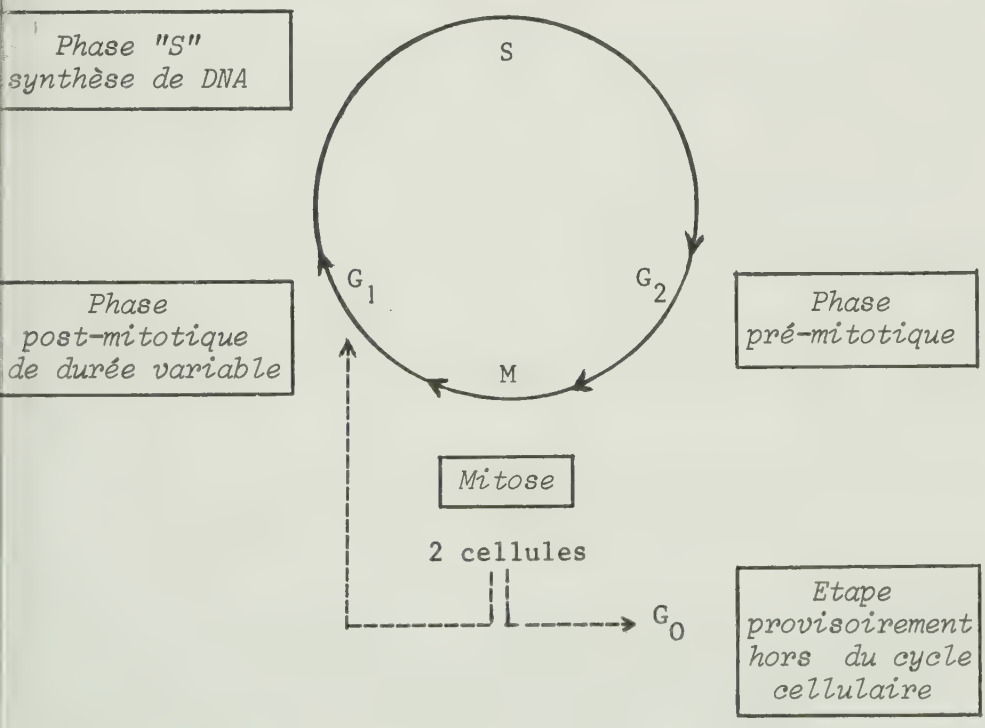
- son activité, c'est-à-dire le nombre de cellules tuées.
- sa cytotoxicité .
- ses doses et ses horaires d'administration, une posologie bien adaptée devant entraîner un maximum de destruction tumorale .

Ayant travaillé à établir ces bases de recherches à partir de l'animal, SKIPPER s'aperçut qu'un grand nombre de points étaient transposables à l'homme (60) .

II
CINETIQUE CELLULAIRE

A / RAPPEL DES PHASES DE LA DIVISION CELLULAIRE

Schéma d'un cycle cellulaire :



Les expérimentations du Dr. SKIPPER (61) toujours chez la souris greffée d'une leucémie L 1210 l'ont conduit à évaluer la durée respective de ces différentes phases . Les chiffres qu'il rapporte sont les suivants :

- durée moyenne de la phase S : 8 h/9 h ;
- durée moyenne des autres phases : 2 à 3 h ;
- durée moyenne d'un cycle : 12 h ;
- phase "S" en pourcentage du temps d'un cycle cellulaire : 90 % ;
- temps moyen de doublement : 0, 5 jours .

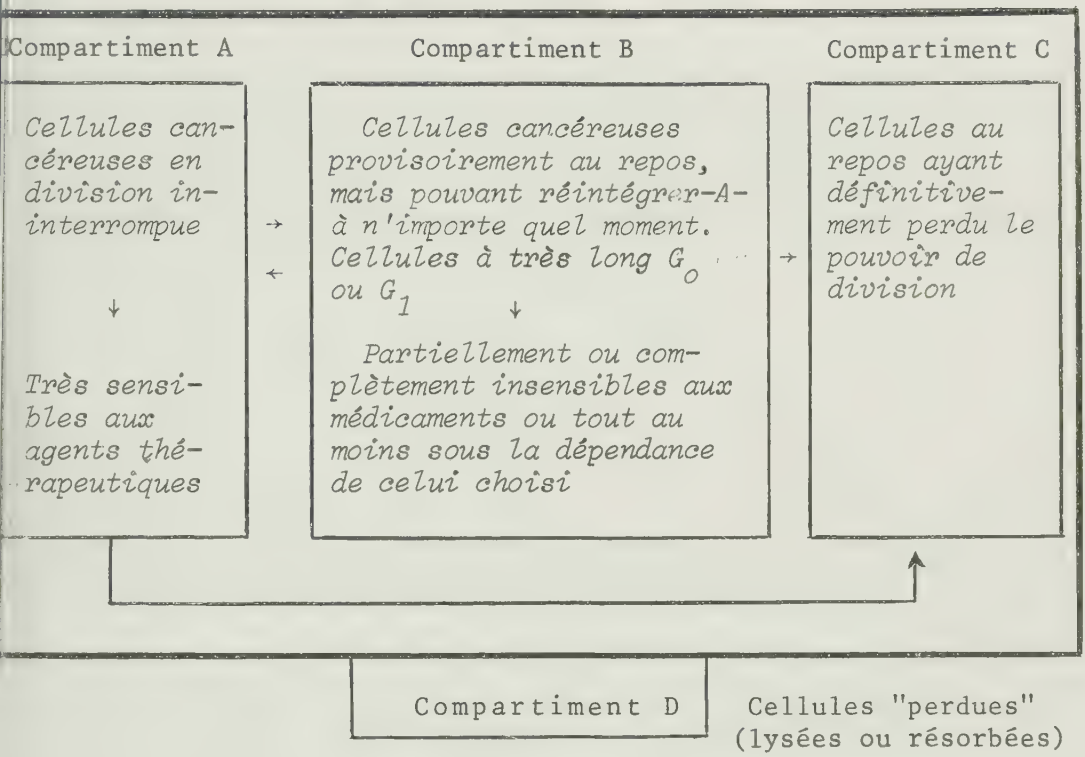
Ces mêmes expérimentations donnent, pour les cellules saines, des chiffres inférieurs : temps du cycle cellulaire : 12 h - phase "S" : 7 h (en pourcentage 60 %) .

Dans une autre publication (62) pour une leucémie aiguë lymphoblastique ou myéloblastique chez l'homme les valeurs sont les suivantes :

- temps de doublement (en jours) 4 à 5 ;
- temps du cycle cellulaire : 1, 7 à 2, 5 jours .

B / DIAGRAMME DE LA PROLIFERATION CELLULAIRE ET DE LA SENSIBILITE A LA THERAPEUTIQUE .

SKIPPER (62) , dans un système de référence , tente un essai de classement des maladies néoplasiques et propose un diagramme de division cellulaire, les cellules étant supposées avoir un pouvoir de prolifération intact .



Les conclusions les plus importantes de ce diagramme sont les suivantes :

1°- Seules les cellules du groupe A augmentent le nombre de cellules malignes chez l'hôte . Il y a donc :

- progression de la maladie quand A > D
- régression quand D > A
- "guérison cellulaire" quand A et B sont neutralisés.

2°- Un médicament bloquant la division cellulaire (c'est le cas de la Cytosine arabinoside) qui détruirait les cellules tumorales du compartiment A, échouerait, si, du fait de sa toxicité ou de sa mauvaise utilisation, il ne pouvait être maintenu à un taux sanguin suffisamment élevé, pendant suffisamment longtemps pour vider le compartiment B .

III

EXPERIMENTATIONS CONCERNANT LA CYTOSINE ARABINOSIDE (ARA-C)

A / ARA-C ET DIVISION CELLULAIRE

L'Ara-C inhibe spécifiquement la synthèse de D. N. A. par blocage mais pour SKIPPER, sans altérer la synthèse de R. N. A. et des protéines ; cette sorte de mort cellulaire (63) diminue l'intégrité du pouvoir de prolifération des cellules .

Mais deux questions se posent :

Première question :

Quelle proportion de cellules tumorales sont en phase de synthèse de D. N. A. à un moment donné, donc en voie de division ?

A celà, on peut répondre que la proportion de toutes les cellules leucémiques, en phase vulnérable, est très inférieure à 100 % et qu'elles ne sont pas synchrones . Cette notion fait intervenir le temps de doublement d'une population .

Deuxième question :

Quelle portion de la phase "S" d'une cellule est vulnérable à l'action du médicament ?

L'Ara-C agit sans doute pendant toute la durée de la phase de synthèse;un taux constant de médicament doit donc être maintenu pendant toute sa durée ; mais pour une efficacité totale, ce laps de temps est encore insuffisant car il n'atteint qu'une génération cellulaire .

B / CYTOTOXICITE DE L'ARA-C

Ces expériences (61) sur cellules leucémiques proliférant en culture avaient pour but d'établir un rapport entre la concentration en Cytosine arabinoside, le temps d'attaque et les effets sur la vitalité ou sur l'intégrité reproductrice des cellules .

Les résultats ont prouvé que pour une concentration comprise entre 0,3 µ et 1 $\mu g/m^2$ et pour une période de 24 heures, un même nombre de cellules leucémiques était tué . Cependant si, tout en conservant le même écart de dose, on augmentait la durée d'attaque, on obtenait une courbe croissante de mort cellulaire, mais sans proportionnalité rigoureuse . Ces données sont en accord du fait que les cellules en culture ne sont pas synchrones et qu'elles traversent la portion vulnérable de leur cycle sans souci de la concentration à laquelle elles sont exposées, du moins dans certaines limites (61) .

C / EFFICACITE DE L'ARA-C SELON DIFFERENTS PROTOCOLES .

Dans les comparaisons qui vont suivre, le traitement par la Cytosine arabinoside a toujours été instauré deux jours après l'inoculation intrapéritonéale de 10^5 cellules leucémiques L1210 B.

- Doses uniques et perfusions continues .

L'hypothèse servant de base à ces résultats est la suivante : cellules en phase "S" ou la traversant

. 85 à 90 % en une heure,
. 95 à 99 % en six heures ou 12 heures,
. plus de 99 % en 24 heures .

Une dose unique de 30 mg/kg produit un taux toxique seulement pendant une heure ou deux (donc pas plus de 90 % de cellules atteintes) .

L'augmentation de la dose unique de 250 à 1000 mg/kg n'améliore pas considérablement les résultats . Le bénéfice acquis par les forts dosages doit surtout s'expliquer par le maintien d'une concentration sanguine plus étalée, non par la posologie plus élevée . Dans ces conditions, l'injection intra-veineuse unique est rejetée par SKIPPER (61) . Par contre, il retient comme valable la perfusion continue, mais jugeant inutile l'utilisation d'une technique qui maintient un temps de passage supérieur à la durée de la phase S, et de réalisation difficile chez les animaux d'expérience, il lui préfère une autre tactique : l'emploi de doses fractionnées (1) .

- Technique de SKIPPER

. Principes de bases : on peut les définir par une posologie de la Cytosine arabinoside qui assure des concentrations efficaces, répétées à des intervalles ne dépassant pas la phase S , mais poursuivie suffisamment

(1) *SKIPPER envisage également l'injection intraveineuse journalière "au long cours" (méthode conventionnelle), mais juge qu'elle n'est pas étayée par une solide argumentation.*

longtemps pour vider les compartiments A et B (cf. diagramme) . Si ce taux est atteint et à condition qu'aucune cellule ne reste en Go ou ne soit résistante au médicament, il est alors possible de tuer chaque cellule leucémique .

. Schéma thérapeutique :

A partir de ce principe, avec une posologie de 15 mg/kg , SKIPPER a réparti des injections de Cytosine allant de 10 minutes à 13 heures sur une période de 24 heures et plus (63) .

Ses conclusions sont les suivantes :

1°- L'intervalle optimum entre les doses est de 3 heures (moyenne de durée de $G_1 + M + G_2$) .

2°- 15 mg/kg toutes les trois heures pendant 24 heures amène 99, 999 % de destruction cellulaire . On ne tire aucun avantage à prolonger cette durée .

3°- En fonction de la toxicité pour l'hôte, et du temps de doublement des cellules leucémiques survivantes, un temps de restauration de 3 jours doit être respecté .

Pour étayer ce raisonnement, SKIPPER nous donne l'exemple suivant :

N	300.000
- Cellules détruites (J_1 du traitement)	99, 999 %
- Cellules survivantes	30
Arrêt de la Cytosine (J_2 - J_3 - J_4) soit pendant 6 temps de doublement (0, 5 j x 6)	
- Nouvelles cellules (à J_5 soit 2ème traitement)	1.920

Survient un nouveau traitement; il entraîne une nouvelle destruction cellulaire . En poursuivant cette démonstration, SKIPPER arrive à une moyenne de 0, 2 cellules par animal, soit, pour 10 animaux, peut-être une répartition de :

- 8 animaux avec zéro cellule leucémique .
- 2 animaux avec une cellule ayant un pouvoir de prolifération intact .

Comme preuve à son schéma thérapeutique, SKIPPER apporte le nombre significatif des survivants de longue durée (guérison cellulaire) . Une condition néanmoins, que le traitement soit entrepris avant que le nombre de cellules leucémiques n'ait atteint 10^6 (innoculation 10^5) .

Cette méthode très mathématique peut difficilement servir en clinique humaine, SKIPPER le dit lui-même (61) ; elle doit être adaptée à la durée des différentes étapes du cycle cellulaire et surtout à la réaction individuelle de l'hôte . Il demeure enfin toujours une inconnue : le nombre des cellules néoplasiques .

CHAPITRE III

PRINCIPAUX SCHEMAS THERAPEUTIQUES

°°°

I

CYTOSINE EMPLOYEE SEULE EN TRAITEMENT D'INDUCTION

Déjà , en abordant l'étude du métabolisme, puis de la toxicité de la Cytosine arabinoside, nous avons dû tenir compte des variations de deux paramètres essentiels : la dose de médicament et la répartition de cette dose dans le temps . L'unanimité semble être faite sur l'efficacité du produit, sur sa posologie moyenne, non sur les techniques d'utilisation .

Nous nous retrouvons donc devant un large éventail de voies d'introduction possibles : orale, sous-cutanée, intra-rachidienne et veineuse . Nous allons traiter rapidement des premières et approfondir la dernière qui soulève le problème majeur de l'horaire d'administration .

- La voie orale, possible, est abandonnée, car inefficace.
- La voie sous-cutanée est réservée au traitement d'entretien où elle prend toute sa valeur .
- La voie intra-rachidienne peut être utilisée dans les localisations méningées des leucémies où elle se montre très précieuse (8) . La posologie moyenne est alors entre 10 et 20 mg/m^2 tous les deux jours, et le Méthotrexate est associé à la Cytosine . Bien que les méningites leucémiques se rencontrent essentiellement dans les leucémies aigues lymphoblastiques qui n'entrent pas dans le cadre de notre étude, nous nous devions de signaler ce point important .
- Nous en arrivons à la voie parentérale adoptée par la plupart des expérimentateurs mais selon des modalités différentes :

  A / Intra-veineuses directes et rapides (Tableau A) .

  B / Intra-veineuses toutes les trois heures par jour - Méthode de Skipper (Tableau B) .

  C / Perfusions continues (Tableau C) .

  D / Perfusions brèves ou semi-lentes (Tableau D) .

Nous avons rassemblé sous forme de tableaux les principales caractéristiques et résultats de ces méthodes . Plusieurs remarques et restrictions s'imposent avant leur lecture :

1°- Nous n'avons pu faire figurer la totalité des renseignements récoltés . Ainsi, pour les résultats , nous n'avons indiqué que ceux acquis dans l'immédiat, c'est-à-dire les pourcentages de rémissions, sans tenir compte du deuxième facteur : la durée de ces rémissions . Ce point sera repris dans nos discussions .

Dans la colonne "ECHECS", nous entendons à la fois les décès, les "non-réponses" et les essais insuffisants ou ininterprétables .

2°- Nous faisons état d'un nombre "brut" de malades sans spécifier les phases de la maladie, première atteinte ou rechute , ni le traitement antérieur .

Nous pouvons seulement préciser que tous sont des adultes en phase visible d'une leucémie aigue myéloblastique avec au moins 30 % de blastes dans la moelle osseuse et que beaucoup ont reçu une chimiothérapie antérieure à laquelle ils sont résistants .

A/ INTRA-VEINEUSES UNIQUES ET RAPIDES

AUTEURS	Nombre de malades	PHASE D'	
		Dose/jour	Durée moyenne du traitement n°1
TALLEY		3 à 10 mg/kg	4 à 9
FREIREICH 1967 (36)	8	?	5 jours
BUCHANAN 1971 (16)	9	Traitement n°1 : 2,5 mg/kg Traitement n°2 : 5 mg/kg	10 jours
BRODIE 1970 (15)	3 5	Traitement n°1 : 2,5 mg/kg Traitement n°2 : 5 mg/kg	Jusqu'à toxiques
HENDERSON 1965 (41)	3 12 6	Traitement n°1: 500 à 1500 mg/m^2 Traitement n°2: 150 à 200 mg/m^2 Traitement n°3 50 à 100 mg/m^2	1 jour 5 jours Jusqu'à toxi-
BODEY 1969 (11)	8	150 mg/m^2/jour	5 jours
TOTAL	60		

B/ METHODE DE SKIPPER

AUTEURS	Nombre de malades	PHASE D	
		Dose/jour + horaire	Durée moyenne du traitement n°1
SCHWARZENBERG (59) 1969	15	50 mg/m^2 toutes les 3 heures	1 jour
BROOK 1968 (15)	11	1) 20 mg/m^2 puis 30 mg/m^2 2) 35 mg/m^2 toutes les 3 heures	1 jour
MATHE 1971 (53)	16	50 mg/m^2 toutes les 3 heures	1 jour
TOTAL	42		

N D U C T I O N		R E P O N S E		
Intervalle libre de traitement	*Dose totale*	*Rémissions complètes*	*Rémissions partielles*	*Echecs*
	Pas + de 50 mg/kg			
u moins 9 jours	?	1	?	7
cun, mais contrôle si pas rémission pas toxicité	Entre 1300 et 4000 mg/m^2	1	1	7
parition effets rémission	?	1 3	?	?
5 jours ou une semaine é ou rémission	?	Sans signes d'activité 1	?	?
	?	1	?	?
		13,8 %		

N D U C T I O N		R E S U L T A T S			
ntervalle libre de raitement	*Dose totale*	*Nombre de traitement pour une réponse*	*Rémissions complètes*	*Rémissions partielles*	*Echecs*
jours ou + ontrôle hématologique)		3 en moyenne	4		6 5 (non totaux)
3 jours	?	?	0	1	10
3 jours	de 640 à 2 800 mg/m^2	Entre 2 et 6	5	?	8 3 (non totaux)
			22 %		

C/ PERFUSIONS CONTINUES

AUTEURS	Nombre de malades	PHASE D'	
		Dose par jour Temps de passage	Durée moyenne du traitement n°1
ELLISON (28) (Protocole 6503) 1968	12 41 9 36	10 mg/m^2 en 12 h 30 mg/m^2 en 12 h 10 mg/m^2 en 24 h 30 mg/m^2 en 24 h	de 1 à 9 semaines (doses faibles) en moyenne 4 semaines
BERNARD (6) 1966	30 L.A.M. (adultes)	30 mg/m^2 en 12 h	18 jours
BERNARD (5) 1966	39 (globaux)	30 mg/m^2 en 12 h	18 jours
BERNARD (8) 1971	62 globaux (dont 46 L.A.M.)	30 mg/m^2 en 12 h	18 jours
BODEY (11) 1969	36 dont 26 L.A.M.	200 mg/m^2 en 120 h puis 300 mg/m^2 ou 150 mg/m^2	5 jours ou 120 heures
GLUCKMAN (39)	?	100 mg/m^2 en 120 h	5 jours
FREIREICH (36) 1967	14	? pendant 120 h	5 jours
T O T A L	279		

N D U C T I O N		R E S U L T A T S			
ntervalle libre de raitement	*Dose totale*	*Nombre de traitements pour 1 réponse*	*Rémissions complètes*	*Rémissions partielles*	*Echecs*
	de 200 mg à 1000 mg /m^2	?	2 10 2 2	2 5	
?			7	4	19
?			10	8	21
			16	9	
ours entre itement i et n°2 jours entre itement et n°3	3000 mg/m^2	3	9	4	
9 jours	?	?	37 %		
9 jours		?	6	2	6
			## 30 %		

D/ PERFUSIONS BREVES OU DEMI-LENTES

AUTEURS	Nombre de malades	PHASE D'	
		Dose par jour Temps de passage	Durée moyenne du traitement n°1
HENDERSON (42) 1968	25	Hautes ? en 4 heures mais dose "amorce" en intra-veineuse directe avant perfusion	4 jours
ELLISON (28) 1968	82	1) 50 à 100 mg/m^2/j en 1 h ou 2) 30 mg/m^2 en 2 heures	Jusqu'à lérance ou En moyenne
BUCHANAN (16) 1971	12	2,5 mg/kg, 2 fois 30 minutes par jour	4 jours
MATHE (53) 1971	?	75 à 1000 mg/m^2 en 4 heures 20 % en intra-veineuse directe au début	4 jours
FIERE (33) 1971	?	Hautes ? en 4 heures à 6 heures, 1/3 ou 1/4 de la dose en intra-veineuse directe avant la perfusion	3 à 6 jours
T O T A L	119		

N D U C T I O N		*R E S U L T A T S*			
Intervalle libre de traitement	*Dose totale*	*Nombre de traitements pour 1 réponse*	*Rémissions complètes*	*Rémissions partielles*	*Echecs*
?	?	?	11	4	6
mite de to- mission. à 6 semaines	Moyenne 750 à 950 mg/m^2	?	24 %	?	
	## 3 500 mg	3 en moyenne	5	2	5
?		2	"meilleure utilisation" (mais sans indiquer de résultats)		
ussi réduit ue possible	?	?	"méthode la plus logique et la plus active"		
		## 33 %			

Discussion .

- Tableau A :

L'administration par voie intra-veineuse directe et rapide est encore dénommée méthode conventionnelle. C'est la première utilisée, son avantage essentiel réside en sa meilleure tolérance . L'emploi de doses plus fortes est alors possible, ce qui s'explique par l'inactivation rapide de la Cytosine arabinoside après injection . Par contre, son efficacité est moindre : 14 % de rémissions complètes pour une posologie voisine des autres et autant de risques d'aplasie du fait du caractère journalier des injections sans récupération possible .

- Tableau B :

Cette autre utilisation de la voie veineuse par des injections répétées toutes les trois heures pendant 24 heures est l'application clinique de la méthode de Skipper .

Les expérimentations qui figurent sur notre tableau sont celles qui donnent un maximum de renseignements . Le pourcentage de rémissions complètes obtenu, 22 % , n'est donc calculé que sur un nombre restreint de cas et de publications, mais cette technique est certainement plus répandue .

- Tableaux C et D :

Ces deux derniers tableaux mettent en cause l'administration en perfusions de la Cytosine arabinoside et reposent sur la connaissance du métabolisme du produit . Du fait de son inactivation rapide, il semble logique d'utiliser une technique qui permette une concentration suffisante du médicament pendant un temps suffisamment long . Sur cette base commune, les applications sont divergentes .

"L'Acute leukemia Group B" (ELLISON, 28), dans une très vaste enquête, a utilisé une faible posologie journalière en perfusions continues pendant une quinzaine de jours . Les résultats aboutissent à environ 23 % de rémissions complètes .

La perfusion continue sur 120 heures, avec récupération de l'hôte pendant une période au moins double de celle du traitement, autorise des conclusions plus favorables avec 30 % de rémissions complètes . Enfin une dernière technique repose sur un temps de passage de 30 mn, 1 heure, 4 heures ou 6 heures . Particularité d'emploi : une "dose amorce", à peu près égale au 1/3 de la dose totale par jour, est injectée en intra-veineuse directe et rapide, juste avant la mise en place de la perfusion . Cette dose d'attaque assure une bonne concentration qui serait trop brève si elle n'était maintenue par le relai du goutte-à-goutte . L'activité de cette combinaison aboutit à une efficacité chiffrable en moyenne à 33 %.

Quand la Cytosine arabinoside est utilisée seule, la voie parentérale induit donc des rémissions avec une fréquence plus grande en employant des perfusions . Celles-ci sont utilisées en cures discontinues conciliant des concentrations efficaces et un temps d'attaque suffisant .

II

CYTOSINE ARABINOSIDE EMPLOYEE EN TRAITEMENT D'ENTRETIEN

Le traitement d'entretien est destiné à prolonger le plus longtemps possible la rémission induite par le traitement d'attaque . Deux tendances actuelles se dégagent pour son administration .

1°- La poursuite de la même thérapeutique ; c'est ainsi que nous retrouvons la Cytosine arabinoside .

2°- Un protocole le plus souple possible . Le leucémique en rémission, n'étant apparemment plus un malade, on conçoit mal un schéma thérapeutique astreignant. Donc, peu de perfusions, mais des injections intra-veineuses et surtout sous-cutanées .

Ce traitement semble encore assez mal codifié , nous ne l'avons trouvé clairement défini que dans un nombre limité de publications et l'avons résumé dans le tableau ci-après :

UTEURS	*Mode d'administration*	*Doses*	*Rythme*	*Durée moyenne rémissions complètes*
Y (11) 1969	?	Celle qui maintient G.B. > 2000/mm^3 plaquettes >100 000 /mm^3	Initialement toutes les 2 à 3 semaines. Après 3 mois, tous les mois.	9 mois (de 1 mois 3/4 à 15 mois)
ARD (5-8) 1966-1971	Sous-cutanée	30 mg/m^2	1 à 2 fois par semaine	1 à 3 ans (7 malades)
E (53) 1971	Sous-cutanée	120 mg/m^2	1 fois par semaine	?
IE (14) 1970	Sous-cutanée	1 à 1,5 mg/kg	1 fois par semaine	8 à 10 mois
HANAN (16) 1971	Sous-cutanée	1 mg/kg	1 fois par semaine	(2 malades) 1 13 mois + 1*(1)* † après 2 mois
HANAN (16) 1971	*Par perfusion* de 30 minutes : 2 fois/jour 9 h du matin 3 h du soir	2,5 mg/kg	Tous les mois	?

Le malade décédé après six semaines de thérapie d'entretien est celui atteint d'un syndrome néphrotique (cf. toxicité rénale). On n'avait pu élucider la part de responsabilité de la Cytosine.

Quand nous étudierons les cas de leucémies aigues traitées dans le Service du Professeur SARIC , nous verrons que la tactique adoptée par le Professeur MOREAU est quelque peu différente . Les malades qui bénéficient d'une rémission complète sortent avec un traitement de fond . Il s'agit le plus souvent d'injections de méthotrexate et de comprimés de 6 Mercaptopurine utilisés ensemble ou isolément . Le méthotrexate est prescrit à la dose de 15 mg par semaine en une injection intra-musculaire . La posologie de la 6 Mercaptopurine est de 2, 5 mg/kg /jour soit une moyenne de 2 à 3 comprimés :

D'autre part, ces malades reviennent régulièrement à l'hôpital pour des réinductions systématiques au 1er, 2ème, 4ème, 7ème, 12ème mois etc...
Les antimitotiques employés conjointement sont la Cytosine arabinoside et la Cyclophosphamide . Le schéma est le suivant : premier jour (soit J_1) du traitement de réinduction , - injections intra-veineuses directes de Cytosine toutes les trois heures pendant 24 heures, suivies d'une seule injection de Cyclophosphamide . Une semaine plus tard (soit J_8), ce même protocole est répété.

Cette conception du traitement d'entretien repose sur la minimisation des risques . Nous avons rapporté un cas de syndrome néphrotique pour lequel la part de responsabilités de la Cytosine arabinoside n'avait pas été écartée . Pour ce même médicament, nous avons signalé des cas de thrombocytoses suivies au moins une fois d'infarctus pulmonaire . Les incidents digestifs sont enfin très fréquents et pourraient peut-être se transformer en véritable intolérance en cas de doses réitérées .

Par contre, utilisée seulement périodiquement, cette thérapeutique garderait une valeur d'attaque plus sûre, si une rechute venait à se produire .

III
LA CYTOSINE ARABINOSIDE EN ASSOCIATION

Nous avons insisté sur une propriété majeure de la cytosine arabinoside : l'absence de réactions croisées avec d'autres antimitotiques . Nous avons également parlé de sa toxicité relativement faible et de sa bonne tolérance . Conjuguant ces trois données essentielles , il était logique, dans la perspective d'aboutir à une efficacité maximum, de tenter de l'utiliser conjointement à d'autres antileucémiques .

Nous avons essayé d'établir un inventaire aussi complet que possible de ces polychimiothérapies, des principes d'action qui les motivent, des résultats obtenus, des dangers qu'elles engendrent .

Il est évident que l'effet de synergie, recherché quant à l'efficacité, est difficilement dissociable du même effet sur la toxicité . Le gros risque souligné par tous les auteurs, préconisant par ailleurs ces associations, est l'aplasie médullaire brutale . D'où une surveillance accrue sur le plan hématologique et une possibilité d'intervention rapide et énergique .

Les pourcentages de réussite que nous citerons par la suite seront souvent très nettement supérieurs à ceux obtenus par monochimiothérapie . Il faut savoir qu'habituellement ils l'ont été dans des services hautement spécialisés, les malades étant placés en enceinte stérile, sous antibiothérapie massive et bénéficiant de larges transfusions . Ces pourcentages élevés de succès sont grevés d'un chiffre important de mortalité en cours de traitement . La loi du "tout ou rien" semble en effet prévaloir pour ces associations d'antimitotiques . Il y a un hiatus entre les rémissions complètes et les échecs totaux, celui-ci se produisant au détriment des rémissions partielles et des améliorations dont les chiffres sont décroissants .

Nous analyserons en premier les principales associations : entendons par là celles que nous retrouvons le plus fréquemment utilisées, ce qui n'implique pas toujours une supériorité effective .

1°- Association de base.

- Cytosine arabinoside
  +
- Cyclophosphamide (endoxan - cytoxan)
  (33-12-13-37)

Le principe de cette séquence est analysé en détail par G. BODEY (13) et repose sur une "complémentarité d'inhibition" de ces deux composés vis-à-vis de la synthèse de D.N.A.

Le protocole d'administration est le suivant :

Médicaments	*Voie*	*Dose par jour*	*Rythme*	*Intervalle libre de traitement*
Cytosine + Cyclophosphamide	Intra-veineuses rapides	*Initialement* 50 mg/m²/j. *Souvent portée à* 150 mg/m²/j.	Toutes les 8 heures de : J_1 à J_5	10 jours

Discussion et résultats :

Après les dix jours libres de tout traitement, celui-ci est repris mais adapté à chaque malade, c'est-à-dire: augmenté en cas de non-réponse, diminué en cas d'hypoplasie .

Nous signalons un protocole différent (33) :

- Cytosine : 30 mg/m^2 3 fois par semaine .
- Cyclophosphamide : 600 mg/m^2 1 fois par semaine, mais ne pouvons en tirer parti, car utilisé uniquement sur des sujets atteints de leucémie aiguë lymphoblastique .

L'étude de G. BODEY (13) porte sur 29 leucémies aigues myéloblastiques . Le pourcentage de réponse obtenu est de : 41 % dont 38 % de rémissions complètes. Les chiffres cités par FREIREICH (37) sont du même ordre : 32 leucémies aiguës myéloblastiques - 41 % de rémissions complètes .

Le nombre de séquences thérapeutiques pour obtenir ces rémissions complètes a été de 2 à 9 : soit une dose totale de 400 mg/m^2 à 7,840 g/m^2 avec comme chiffre moyen 4 cures et 2,6 g/m^2 .

Nous pouvons souligner que les résultats obtenus ne sont pas parmi les meilleurs que nous aurons à retenir . G. BODEY va même jusqu'à énoncer : "qu'on ne tire pas un bénéfice majeur de l'addition de la Cyclophosphamide à la Cytosine si on la compare à la Cytosine arabinoside employée seule en perfusion continue" . A noter toutefois que cet auteur rapporte les chiffres les plus brillants que nous ayons rencontrés (50 % de rémissions) concernant cet antimitotique .

2°- Complexes thérapeutiques dans lesquels s'intègre la précédente association .

Nous venons d'analyser et de dénommer "association de base" le groupement Cytosine arabinoside + Cyclophosphamide . Sur ce radical commun s'articulent en effet d'autres combinaisons possibles, chacune tendant vers le même but : augmenter l'efficacité .

A / Cyclophosphamide (Endoxan)
+
Oncovin (Vincristine)
+
Ara-C (Cytosine arabinoside)
+
Prednisone

} C. O. A. P. (56-69-39-37)

Nous trouvons conjointement deux médications myélosuppressives : Ara-C et Cyclophosphamide et deux non myélosuppressives : Vincristine et Prednisone.

Le schéma thérapeutique est résumé dans le tableau suivant :

Protocole C.O.A.P.	*Voie*	*Dose par jour*	*Rythme*	*Intervalle libre*	*Nombre de cures pour 1 réponse*
Ara-C Cyclophosphamide	Intraveineuses directes	*En moyenne* 120 mg/m^2 ou 50 mg/m^2	$J_1 - J_5$ ou $J_1 - J_4$	9 à 14 j.	1 à 7 *En moyenne* 3
Vincristine	Intraveineuse	2 mg	J_1		
Prednisone	Orale	200 mg/j.	$J_1 - J_5$		

Discussion et résultats :

Le nombre de malades porteurs d'une leucémie aiguë myéloblastique soumis à ce protocole est respectivement de : 12 - 34 et 19 ; une publication n'en fait pas état .

Il est habituellement noté une toxicité importante vis-à-vis de la moelle osseuse, la survenue d'accidents hémorragiques (allant d'un melæna grave à de simples pétéchies) d'accidents infectieux V. RODRIGUEZ (56) sur 12 malades compte trois décès imputables au traitement .

En définitive, si l'on s'en tient aux pourcentages établis sur des malades ayant reçu une dose thérapeutique adéquate, les résultats sont encourageants :

- Rémissions complètes :
  - . 60 % (56)
  - . 59 % (69)
  - . 59 % (39)
  - . 53 % (37)

Ce dernier pourcentage, bien que plus faible, est intéressant à retenir car il correspond au protocole d'administration de 50 mg/m^2, donc, dose plus faible et résultats presque équivalents .

B / L - Asparaginase
+
Cytosine arabinoside
+
Cyclophosphamide
+
Daunorubicine

(9) (48)

Cette polychimiothérapie nous apparaît comme une des dernières en date puisque les deux articles où nous l'avons trouvée rapportée datent de 1972 . Sa mise au point est l'œuvre du Groupe de recherches de l'Hôpital St-Louis à Paris, dirigé par le Professeur BERNARD .

Protocole :

J_1 — J_3

L-Asparaginase 1000 unités/kg/j.

J_4 — J_5

Libres de traitement

J_6 — à — J_{10}

I.V. Cyclophosphamide 400 mg/m² | *Perfusions + continues d'*

Ara-C 100 mg/m²/j.

J_{11} — à — J_{13}

Daunorubicine I.V. 600 mg/m²/j.

Discussion et résultats :

Dans l'article de J. BERNARD le nombre de leucémies aiguës myéloblastiques soumises à cette polychimiothérapie est de 63 . Les résultats se décomposent comme suit :

- Rémissions complètes (R. C.) 32
- Rémissions partielles (R. P..) 3
- Echecs 9
- Décès 19

Soit un pourcentage de 50 % de rémissions complètes . Ce même chiffre est également fourni par C. JACQUILLAT .

Nous retrouvons d'autre part, illustrée ici, la remarque que nous avions formulée en début de chapitre , à savoir : le "hiatus" entre rémissions complètes et échecs (non réponse ou décès) au détriment des rémissions partielles .

La durée des rémissions complètes est toujours un sujet de désappointement pour J. BERNARD qui l'évalue ici à environ huit mois .

Aucun élément ne nous est fourni quant à la toxicité de cette association . C. JACQUILLAT mentionne seul, que "l' aplasie est facilement obtenue" ; mais connaissant la Daunorubicine, sur laquelle nous reviendrons, pour son action médullaire souvent brutale, on conçoit que cette aplasie soit difficile à contrôler .

Les malades mis en rémission par cette séquence thérapeutique, dit encore C. JACQUILLAT, ne reçoivent pas de traitement d'entretien mais des réinductions mensuelles systématiques pendant la première année, selon le même protocole .

L'auteur conclut en affirmant que l'on manque du recul nécessaire pour juger du bénéfice réel de cette méthode, à savoir : l'augmentation de la durée de vie . Quoi qu'il en soit, là encore une note optimiste : 50 % de rémissions complètes .

3°- Cytosine arabinoside + Thioguanine (33-38-39-22-24) .

La Thioguanine est un antimitotique en vigueur essentiellement dans les pays anglo-saxons , apparemment moins connu en France ou tout au moins , moins expérimenté .

Protocole :

Médicaments	*Voie*	*Dose par jour*	*Rythme*	*Durée du traitement*
Cytosine arabinoside	Intra-veineuse	100 mg/m ou 2 à 3 mg/kg	Intra-veineuse rapide le matin par ex. ou perfusion/ 12 heures	8 à 32 jours
Thioguanine	Orale	2,5 mg/kg	Prises fractionnées ou Dose unique 12 h. après Cytosine ou à la fin de la perfusion	

Discussion et résultats :

Le nombre de sujets traités selon ce protocole est de 33 pour T.S. GEE (38) dont 31 leucémies aiguës myéloblastiques et 2 leucémies aiguës lymphoblastiques. Les rémissions absolument complètes sont de 17 , mais pour 4 malades, seul le taux d'hémoglobine un peu bas les différencient d'un stade M_1 . On peut donc admettre 21 rémissions (les 2 leucémies aiguës lymphoblastiques en font partie) .

Sur ces 21 rémissions, 9 décès sont survenus après une survie moyenne de 14 mois . Lors de la rédaction de l'article cité en référence, 12 malades étaient encore en vie, ce qui donnait pour eux une moyenne de survie de 13 mois . Ce chiffre est voisin (11 mois) de celui donné par CAREY (22) . Donc un premier avantage pour cette association ; une survie moyenne prolongée .

Si on compare maintenant les pourcentages de rémissions complètes obtenues, on aboutit aux résultats suivants :

- 39 % pour GEE (38) ;
- 50 % pour CAREY , pour 81 leucémies aiguës myéloblastiques (22) ;
- 55 % pour Mme GLUCKMANN (39) ;
- 67 % pour CLARKSON pour 27 leucémies aiguës myéloblastiques (24) .

Ce dernier pourcentage particulièrement élevé correspond au dernier alinéa du protocole : 12 heures de perfusion d'Ara-C, puis la Thioguanine . Sachant combien l'horaire d'administration modifie l'efficacité de l'Ara-C , on peut peut-être envisager là un bénéfice .

Dernier point à souligner, l'expérimentation de cette association chez la souris (58) montre que l'adjonction d'Ara-C à la Thioguanine baisse la toxicité de cette dernière, d'où administration possible de doses plus fortes, d'où peut-être, augmentation de l'efficacité. Celle-ci est déjà une des meilleures avec plus de 50 % de rémissions complètes .

4°- Cytosine arabinoside et daunorubicine (33-39-26-48)

La Daunorubicine (DRN) ou Rubidomycine (RBD) ou Daunomycine (DN) est un antibiotique qui, employé seul comme antileucémique, donne des taux élevés de réussite. Sa toxicité est importante tant sur le plan médullaire (aplasie brutale) que sur le plan cardiaque ; c'est dire que cet antimitotique puissant est déjà difficile à manipuler seul et que sa présence dans un complexe thérapeutique multiplie les risques. Nous avons rassemblé sous forme de tableau les principaux protocoles utilisant cette association.

Protocole	Nombre de leucémies aiguës myéloblastiques	Voie	Produits	Dose/jour	Rythme	Intervalle libre sans traitement	Rémissions		Echecs
							Complètes	Partielles	
N°1 (33)	9	Intra-veineuse "	Cytosine arabinoside Daunorubicine	30 mg/m² 30 mg/m²	3 fois/ semaine "		1	4	4
N°2 (33)	5	Intra-veineuse "	Cytosine arabinoside Daunorubicine	50 mg/m² 60 à 90 mg/m²	Toutes les 3 heures J_1 J_2	8 à 15 j. avant 2ème traitement	1	2	2
N°3 (39)	30	Intra-veineuse "	Cytosine arabinoside Daunorubicine	100 mg/m² 100 mg/m²	J_1 à J_5 J_6 - J_7		## 16 soit 53 %	"	"
N°4 (39)	23	Intra-veineuse "	Cytosine arabinoside Daunorubicine	2 mg/kg 1,5 mg/kg	J_1 à J_5 J_1		## 14 soit 60 %	"	"
N°5 (26)	13	Intra-veineuse "	Cytosine arabinoside Daunorubicine	2 mg/kg 1,5 mg/kg	J_1 à J_5 J_1	au moins 5 jours	9	1	3
TOTAL	80						41 ## 50 %		

Discussion et résultats :

Le pourcentage de rémissions complètes obtenues est là aussi assez confortable : 50 % . A noter toutefois le nombre plus restreint de malades, 80 au total.

Ces chiffres de réussites ont été obtenus avec des doses faibles et pourtant efficaces et la durée des rémissions est assez bonne (10 à 40 semaines) (26) .

Dans un des protocoles (26) , la L-Asparaginase a été adjointe, mais sans aucun bénéfice . Cette observation peut être rapprochée de celle de Cl. JACQUILLAT (48) qui lui aussi a expérimenté l'union de la D. R. N. et de tous les autres médicaments connus pour leur efficacité relative dans les leucémies aiguës myéloblastiques (Méthyl-G. A. G. - Méthotrexate - Purinethol) sans augmenter le pourcentage des rémissions . Il est vrai que celui-ci avoisine déjà 50 quand la Daunorubicine est employée seule .

5°- Autres associations moins souvent rencontrées

A / Cytosine arabinoside + B. C. N. U. (68-34-)

B. C. N. U. : 1, 3 bis- (2 Chloroéthyl)-1-Nitrosourea

- Les doses moyennes par jour :
  - 100 mg/m^2/jour Ara-C
  - 30 mg/m^2/jour pour B. C. N. U.

B. C. N. U. en intra-veineuse directe le premier jour .

Ara-C en perfusions continues pendant cinq jours.

Le rythme d'administration varie selon les protocoles allant de tous les 15 jours à trois semaines ou plus .

Résultats et discussions :

Sur les 29 leucémies aiguës myéloblastiques (68), 24 seulement vivent au 21ème jour, donc, cinq morts par pancytopénie dans des délais très rapides . Sur ces 24 malades, il y a 4 rémissions complètes et 3 rémissions partielles . Ces rémissions complètes et deux des trois rémissions partielles surviennent chez des malades qui n'ont reçu aucun traitement antérieur . Donc association toxique mais efficace surtout en première attaque .

B / Cytosine arabinoside
+
Méthyl glyoxal-bis-guanyl hydrazone
+
6 Mercaptopurine
+
Prednisone

(7) (2)

Ce protocole retrouvé dans une publication de J. BERNARD date de 1967, donc très antérieure à celle mentionnée précédemment (9) d'avril 1972 . L'étude portait sur 32 malades, tous en phase 1 .

Dans un article, CAREY (22) mentionne une expérimentation portant sur un nombre important de cas : 275 sujets atteints de leucémie aiguë myéloblastique dont 227 valables statistiquement . Il établit une comparaison qui peut servir de récapitulatif à ce chapitre .

Rémissions complètes - rémissions partielles :

- 16,7 % Cytosine seule
- 32,2 % Cytosine + Mercaptopurine
- 36,6 % Cytosine + Daunorubicine
- 50 % Cytosine + Thioguanine .

Ces chiffres sont dans l'ensemble plus modestes que ceux que nous avons mis en évidence . Peut-être pouvons-nous y voir, comme l'analyse J. BERNARD (9), deux optiques différentes : celle du thérapeute et celle du statisticien . Les résultats du premier sont toujours supérieurs à ceux du second . Quoi qu'il en soit , deux constatations s'imposent au vu des chiffres . La première : l'efficacité de la Cytosine en association, la seconde : l'intérêt du complexe Cytosine - Thioguanine déjà signalé et qui semble appelé à se développer, de même que les autres chefs de file, le protocole C.O.A.P. et celui du Service de l'Hôpital Saint-Louis .

Nous terminerons cet inventaire par un tableau récapitulatif .

Principales associations						*Autres associations rencontrées*
	CYTOSINE ARABINOSIDE +					CYTOSINE + B.C.N.U.
	Cyclophosphamide (Endoxan) + +			+	+	Cytosine + Méthyl-G.A.G. + 6 Mercaptopurine + Prednisone
	↓	Oncovin + Prednisone (C.O.A.P.)	L-Asparaginase + Daunorubicine	Thioguanine (T.G.)	Daunorubicine (DRN)	Cytosine + Méthyl-G.A.G. (53)
						Cytosine + Vincristine + Prednisone
Pourcentage de rémissions entre :	35 et 40 %	50 - 60 %	## 50 %	40 - 67 %	37 - 50 %	

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS PERSONNELLES

°°°

Dans le Service de clinique médicale du Professeur SARIC, le premier emploi de la Cytosine arabinoside dans le traitement des leucémies aiguës remonte à 1971 .

Le premier malade qui a bénéficié de cette chimiothérapie était porteur d'une leucémie aiguë lymphoblastique . Nous l'avons inclus dans nos observations. En effet, la réussite obtenue dans son cas, avec une séquence thérapeutique mise au point par le Professeur MOREAU , fut à l'origine de son application ultérieure dans les dix cas de leucémies aiguës myéloblastiques rapportés .

Nous terminerons ce chapitre par l'étude d'une anémie réfractaire sidéroblastique avec myéloblastose et d'une érythroblastose maligne où ce même protocole a été tenté .

PREMIERE OBSERVATION : Monsieur H. D.... 35 ans.

Il s'agit d'un malade adressé pour la première fois dans le service le 5 août 1971, avec un purpura, une leucocytose, des adénopathies et une hépatosplénomégalie, le tout très bien toléré sur le plan général .

Une numération-formule pratiquée le jour même, révèle une anémie modérée, une thrombopénie à 48.000/mm^3 , une leucocytose à 67.200/mm^3 avec 95% de cellules anormales .

La ponction sternale confirme le diagnostic de leucose et précise le type : lymphoblastique .

Première phase évolutive :

(mise en place du traitement d'induction(courbe n°1)

La corticothérapie et l'antibiothérapie sont commencées le 7 août et dès lors, seront poursuivies sans interruption .

Simultanément, les antimitotiques utilisés , puis abandonnés, sont [1] : le Méthotrexate, la Vincristine (qui entraîne l'apparition d'une polynévrite), la Daunorubicine, la L-Asparaginase . Les résultats ne sont pas satisfaisants , Monsieur D... souffre de stomatite ulcéreuse .

Le 17 septembre [2] , la Cytosine arabinoside est préférée aux autres antileucémiques, seule d'abord , puis associée à la Cyclophosphamide [3]. Le traitement est bien supporté, la rate diminue de volume et la numération sanguine s'améliore très nettement . Monsieur D... est alors autorisé à suivre son traitement à domicile pendant 10 jours .

Le 5 octobre, à son retour, son état général est bon, son état hématologique s'améliore, mais la lymphoblastose sanguine persiste, importante . Le traitement est repris mais intensifié [4-5]. La Cytosine arabinoside est administrée selon une modalité différente : en intra-veineuses directes toutes les trois heures pendant 24 heures .

A partir du 15 octobre, le protocole devient [5-6-7-8-9-11] : Cytosine arabinoside (720 mg répartis toutes les trois heures) associée à la Daunorubicine (100 mg portés ensuite à 60 mg) en intra-veineuse directe à la 24ème heure . 7 jours libres de traitement surviennent entre chaque cure .

Après une période d'inquiétude, l'amélioration reprend et s'accentue pour aboutir à une rémission qualifiée, à ce moment-là, d'incomplète .

Monsieur D... quitte le service le 9 décembre 1971 avec un état clinique très satisfaisant, un sang périphérique contenant 3.070.000 G.R./mm^3, 4.000 G.B./mm^3 et 2 % de lymphoblastes, une moelle osseuse "en aspect de bonne rémission cytologique" avec moins de 1 % de cellules lymphoblastiques ; un peu plus de quatre mois se sont écoulés depuis le début du traitement d'induction.

Deuxième phase :

Cette rémission, qualifiée d'incomplète car le sang périphérique était toujours porteur de quelques lymphoblastes, s'est poursuivie d'une façon parfaite du 9 septembre 1971 au 4 octobre 1972, soit 13 mois . Pendant ce laps de temps, Monsieur D... a suivi un traitement de fond à base de Purinéthol et de Méthotrexate, entrecoupé de réinductions systématiques (cf. chapitre III, traitement d'entretien) .

Troisième phase : rechute (courbe n°2)

Monsieur D... a été revu au début du mois d'octobre 1972 [1] Devant l'aggravation de son état hématologique, il a subi le 9 une ponction sternale qui a confirmé la rechute . Sur le plan clinique, l'état général de Monsieur D... est bien conservé, une splénomégalie est de nouveau retrouvée . La thérapeutique antileucémique est reprise [2-3-4-5] . Les résultats n'étant pas satisfaisants, ni sur le plan hématologique, ni sur le plan clinique (Monsieur D.. est très fatigué depuis le 17 novembre), un nouveau protocole est tenté [6]. Ce protocole utilise le rythme exact d'administration de la Cytosine arabinoside selon SKIPPER : intra-veineuses directes toutes les trois heures/24 heures, deux jours d'arrêt, puis nouvelles injections au 3ème jour . L'amélioration paraît certaine, mais pour des raisons techniques (veines en très mauvais état), cette méthode doit être abandonnée . Actuellement, la voie sous-cutanée profonde est utilisée pour la Cytosine arabinoside et la voie intramusculaire pour la Cyclophosphamide .

Discussion :

De l'observation de Monsieur D... , nous pouvons mettre en relief les remarques suivantes :

1°- L'amélioration est très irrégulière avec le "cocktail" initial d'antimitotiques et les accidents cliniques sont importants .

2°- Le premier emploi de la Cytosine arabinoside seule en perfusions rapides pendant 6 jours (2) entraîne le décrochage rapide de la leucocytose .

3°- La polychimiothérapie intensive , instaurée (4-5) pour accélérer la dépression hématologique, atteint son but .

4°- Le rebondissement de la leucocytose en novembre peut sans doute s'expliquer, soit par l'allègement de la médication cytotoxique, soit par l'augmentation de l'intervalle entre les cures (6-7) .

5°- Depuis l'emploi de la Cytosine arabinoside en association, le nombre de cures nécessaires, pour induire une rémission, a été de 8, soit : 6, 370 g. Cette dose est considérable mais a été très bien tolérée .

6°- En phase actuelle de rechute, la dose reçue est déjà supérieure à 6, 490 g sans obtenir de rémission . Deux hypothèses sont à retenir : ou Monsieur D... présente une résistance acquise au produit, ce qui irait à l'encontre de ce que nous avons noté précédemment (cf. chapitre I : notion de résistance), ou la Cytosine arabinoside est moins active sur les formes lymphoblastiques que myéloblastiques . La difficulté rencontrée pour induire la première rémission renforcerait cette hypothèse.

OBS. N°1 (courbe n°1)

CHIMIOTHERAPIE

- *Corticothérapie et antibiothérapie ininterrompues depuis le 7 août.*

[1] - *Premiers antimitotiques successivement utilisés puis abandonnés :*

- *Méthotrexate*
- *Oncovin*
- *Daunorubicine*
- *L-Asparaginase*

[2] - *Cytosine arabinoside seule (1 heure de perfusion par jour pendant 6 jours, soit 70 mg × 6)*

[3] - *Cytosine arabinoside - même protocole pendant 3 jours*

+ Cyclophosphamide : 200 mg/3 jours

[4] - *Cytosine arabinoside en intraveineuses directes de 90 mg toutes les 3 h/24 h*
+ Cyclophosphamide .... 400 à 500 mg en intraveineuses directes à la 24ème heure
+ L-Asparaginase 2 fois × 70 000 unités

[5] - *Cytosine arabinoside (protocole précédent, soit 720 mg)*
+ Cyclophosphamide 200 mg en intraveineuses directes
+ Daunorubicine .... 100 mg en intraveineuse directe avec dernière injection de Cytosine
+ L-Asparaginase 70 000 unités

[6] - *Cytosine arabinoside (720 mg)*
+
[7] - *Daunorubicine baissée à 60 mg*

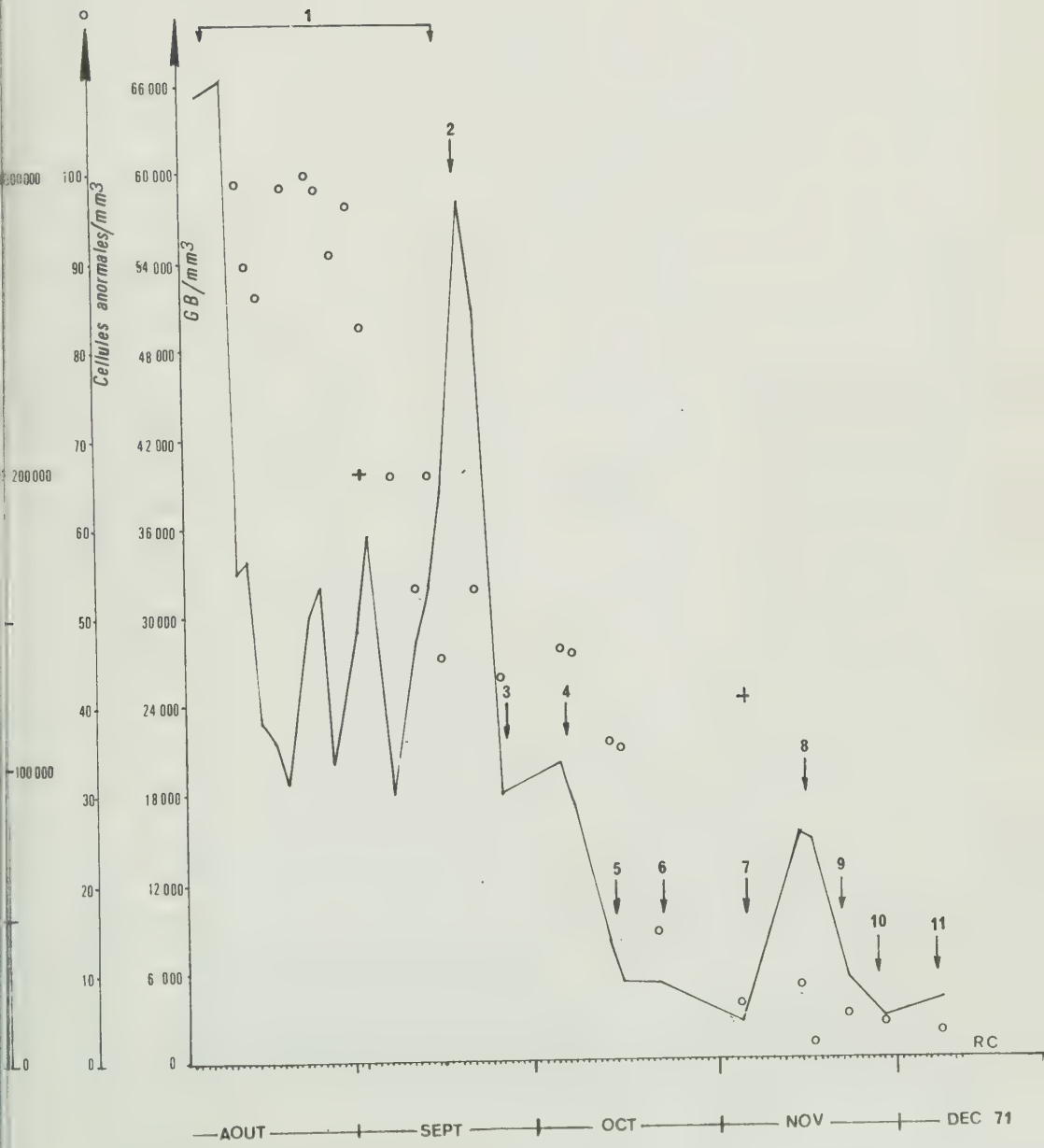
[8] - *Même protocole mais Daunorubicine 100 mg*

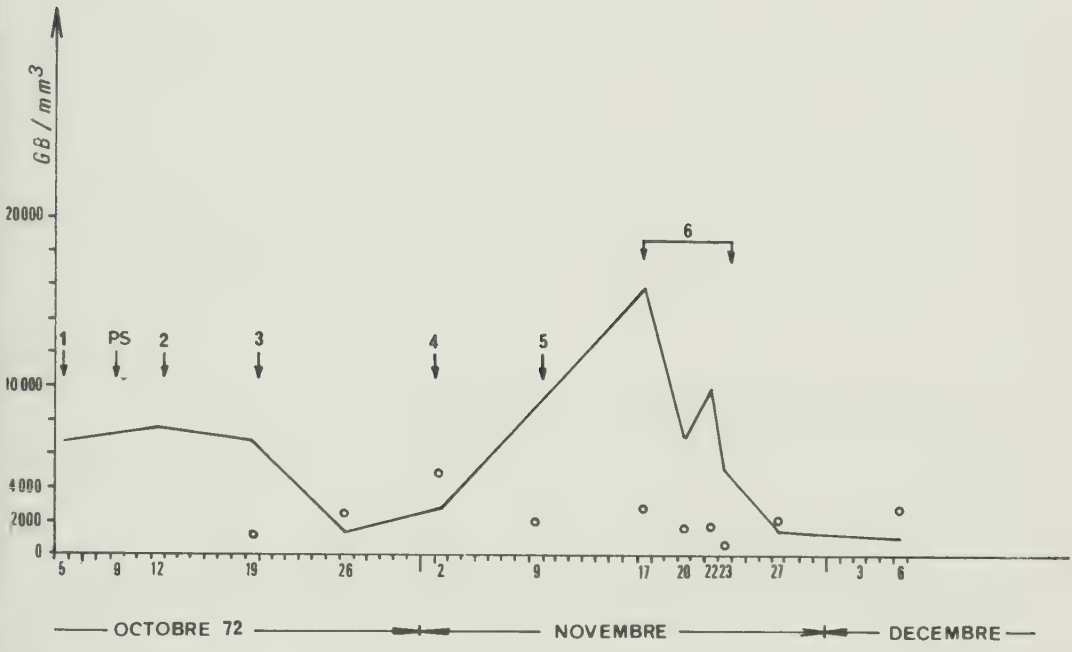
[9] - *Même protocole mais Daunorubicine 80 mg*

[10] - *Cytosine arabinoside 720 mg*
+ Cyclophosphamide 500 mg

[11] - *Cytosine arabinoside 720 mg*
+ Daunorubicine 80 mg

Fin traitement d'induction


1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
66 000
60 000
54 000
48 000
42 000
36 000
30 000
24 000
18 000
12 000
6 000
0
GB/mm3
Cellules anormales/mm3
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
200 000
100 000
RC
AOUT
SEPT
OCT
NOV
DEC 71



OBS. N°1 (courbe n°2)

[1] *Cytosine (720 mg toutes les 3 h/24 h)*
+ Daunorubicine (80 mg) — *Réinduction*

[2-3] *Même protocole mais en traitement d'induction (rechute)*

[4-5] *Même protocole pour Cytosine*
+ Cyclophosphamide (800 mg)

[6] *Cytosine (dose ≡) mais répétée tous les 3 jours*
+ Daunorubicine (60 mg)

DEUXIEME OBSERVATION : Mademoiselle C... 19 ans.

Entre le mois de mai et le mois d'août 1971, Mademoiselle C... présente quatre angines banales . Un hémogramme pratiqué le 21 août, après la quatrième, révèle une leuconeutropénie (G. B. 2.600/mm^3 avec 11% de polynucléaires neutrophiles) . Le lendemain la ponction sternale montre 95 % de leucoblastes myéloblastiques .

Le 26, la malade est hospitalisée dans le service . Elle est pâle et fatiguée . A l'examen, on note une splénomégalie modérée .

Un traitement spécifique est immédiatement entrepris avec de la Vincristine [1] et trois perfusions de Cytosine arabinoside [2] . Celle-ci entraîne des douleurs digestives . Conjointement, la malade reçoit quotidiennement une corticothérapie et une antibiothérapie per os . L'évolution suivie dans le sang périphérique semble assez favorable . Le Purinéthol [3] est introduit . Survient alors une polynévrite rapportée à la Vincristine .

Une ponction sternale du 15 septembre montre une infiltration leucoblastique assez massive .

A l'hémogramme, une leucopénie à 900, puis 600 G. B. /mm^3 commande l'arrêt du Purinéthol .

La L-Asparaginase 4 est à son tour tentée mais l'apparition d'un rash morbilliforme très prurigineux oblige à l'interrompre .

Elle est remplacée par la Cyclophosphamide qui est bien tolérée sur le plan digestif et neurologique . La splénomégalie est en régression . Par contre, on note alors le début d'une alopécie, des troubles oculaires intermittents et l'apparition d'un purpura au niveau des paumes de la main .

La Cytosine arabinoside [2] est reprise , mais entraîne les mêmes incidents digestifs .

Devant l'apparition d'une glycosurie importante liée à la corticothérapie ininterrompue, l'insulinothérapie doit être commencée le 7 octobre . A cette même époque, Mademoiselle C... se plaint de très violentes douleurs osseuses au niveau des membres inférieurs .

Une nouvelle ponction sternale, le 20 octobre, ne laisse pas espérer de rémission mais l'état hématologique s'améliore .

Pour des raisons psychologiques, la malade quitte alors le service pour n'y revenir que 24 heures toutes les semaines . Entre temps, elle est confiée à son médecin traitant qui assure auprès d'elle une surveillance stricte . La Cyclophosphamide quotidienne [5] est poursuivie .

Début novembre, après une dizaine de jours passés chez elle, Mademoiselle C... revient en meilleur état général . Les douleurs osseuses ont disparu . Le mieux hématologique persiste . Les plaquettes sont maintenant à 300.000/mm^3 et ne descendront plus en dessous de 150.000/mm^3 . La Cyclophosphamide quotidienne est arrêtée, un nouveau protocole est mis en route [6] . Ce traitement est bien supporté . La semaine suivante il est un peu modifié , la Cyclophosphamide remplaçant la Daunorubicine .

Deux nouvelles cures se succèdent, l'état général s'améliore de semaine en semaine, l'état sanguin aussi . Mi-décembre, des troubles digestifs doivent de nouveau faire abandonner la Cytosine arabinoside . La Cyclophosphamide seule [8] est continuée .

La ponction sternale du 3 janvier 1972 consacre enfin l'état de rémission 4 mois 1/2 se sont écoulés depuis le début du traitement d'induction .

Depuis cette date et jusqu'à maintenant (fin décembre 1972), Mademoiselle C... est toujours en rémission (10 mois) . Depuis janvier dernier, son traitement d'entretien a été établi sur la trame suivante :

1- Purinéthol : 2 comprimés par jour soit 100 mgr.
Méthotrexate : 15 mg/m^2 1 fois par semaine en I. M.

2- Réinductions systématiques au 1er, 2ème, 4ème et 7ème mois .

La réinduction du 12ème mois interviendra en février prochain . Ces réinductions sont faites, soit à la Cyclophosphamide seule , soit associée à la Cytosine arabinoside, selon la tolérance digestive . Une première série d'injections survient au premier jour (J_1) une deuxième , une semaine plus tard (J_8) .

Il est évident que Mademoiselle C... reste très surveillée, tant sur le plan clinique d'hématologique . Son dernier contrôle du 2 décembre indique 3.000 G. B./mm^3 et aucune cellule anormale . Elle a repris très normalement une vie active et professionnelle .

Discussion :

1°- L'observation de Mademoiselle C... pose avant tout le problème de la longueur du traitement d'induction avant l'obtention de la rémission . Habituellement c'est un élément de mauvais pronostic .

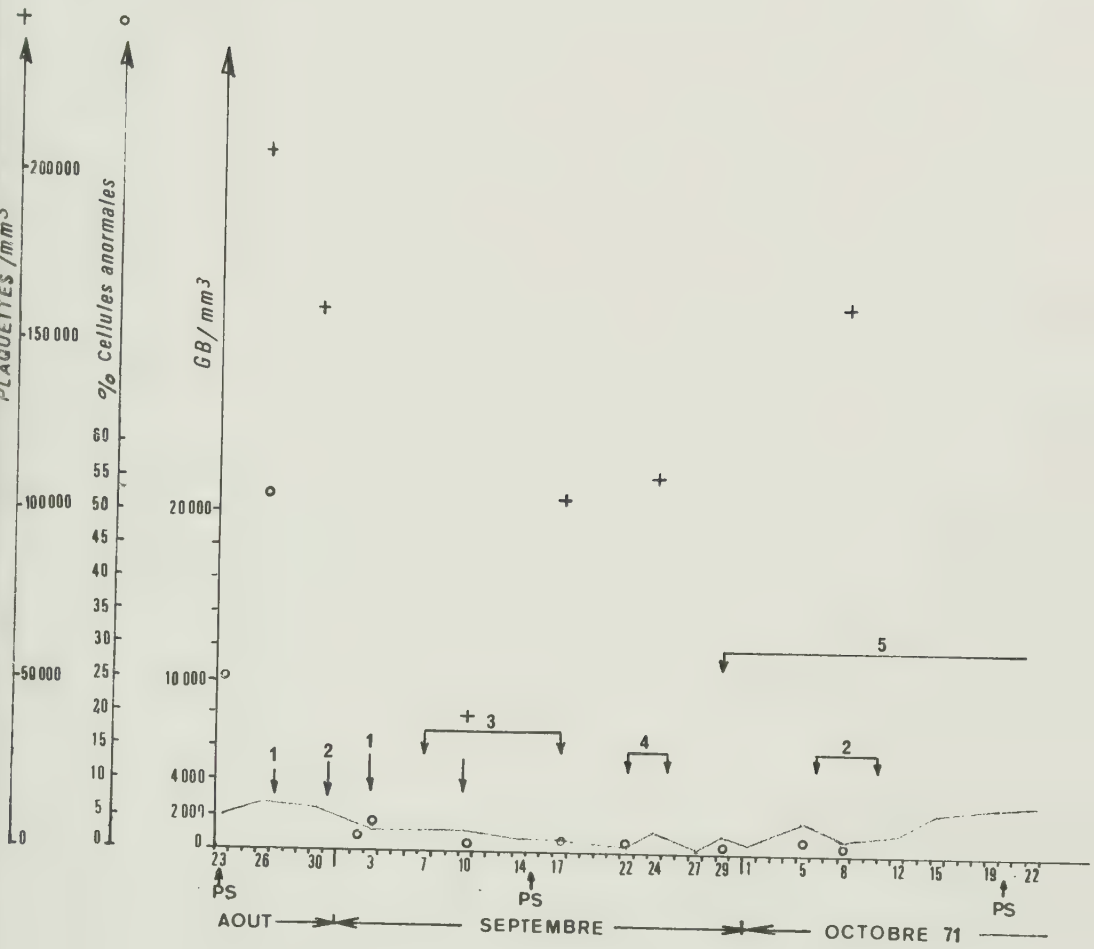
2°- L'inefficacité des schémas initiaux mais leur toxicité est à souligner .

3°- La mise en place du protocole associant la Cytosine arabinoside en intra-veineuses directes toutes les trois heures et un autre antimitotique, ceci répété tous les huit jours, est à rapprocher de l'observation n°1.

Ces deux malades étaient hospitalisés en même temps et c'est devant l'amélioration constatée chez Monsieur D.. avec cette modalité de traitement, qu'il a été appliqué à Mademoiselle C...

4°- Il est important de noter la souplesse des associations cytotoxiques qui se prête aux réajustements commandés par l'état clinique ou hématologique . Seul le rythme J_1-J_8 est demeuré inchangé .

5°- La très mauvaise tolérance digestive de la Cytosine chez Mademoiselle C... dut faire interrompre cette thérapeutique .



OBS. N°2

Traitement spécifique - Phase d'induction (26 août - 1ère courbe - 22 octobre)

- Corticothérapie
- Antibiothérapie] *26 août ..... ininterrompues*

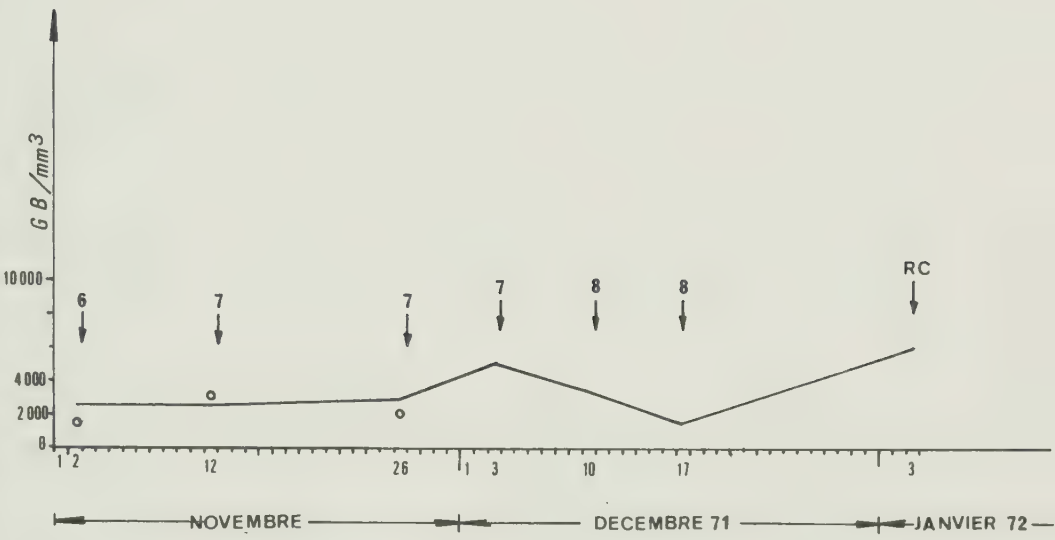
[1] - Vincristine intraveineuse 2 mg

[2] - Cytosine arabinoside 40 mg/jour pendant 3 jours (perfusion)

[3] - Purinéthol 2 comprimés 1/2 jour pendant 11 jours

[4] - L-Asparaginase 40 000 unités/jour pendant 4 jours

[5] - Cyclophosphamide 100 mg/jour



OBS. N°2

(1er novembre 1971 - 3 janvier 1972) 2ème courbe

[6] - *Cytosine arabinoside intraveineuses directes toutes les 3 h/24 h, soit 450 mg*
+
Daunorubicine 60 mg intraveineuse directe à la 24ème heure

[7] *Cytosine arabinoside même protocole mais 400 mg*
+
Cyclophosphamide 600 mg intraveineuse directe à la 24ème heure

[8] *Cyclophosphamide 600 mg en intraveineuses directes*

TROISIEME OBSERVATION : Madame L... 44 ans .

En juin 1971, à la suite d'un épisode grippal, s'installe une asthénie persistante et une tendance aux ecchymoses . En novembre, surviennent des métrorragies . Une numération-formule pratiquée à cette époque révèle :

G. R. 2.100.000/mm^3	G. B. 2.030/mm^3
H. b 7 g/100 ml	Poly-neutro = 20 %
Hématocrite 23 %	Lymphocytes = 71 %
	Monocytes = 3 %

Un traitement symptomatique est instauré . Les métrorragies se prolongent, la malade entre en clinique, une intervention est décidée ; diagnostic : fibrome. A l'intervention , le 13/12/71 , muqueuse utérine saine, mais hystérectomie totale . Dans les suites opératoires, l'apparition d'un hématome pariétal fait décider d'une ponction sternale . Celle-ci pratiquée le 24 décembre révèle "moelle très hypoplasique, présence de quelques formes anormales myéloblastiques" . Ces aspects laissent craindre le début d'une prolifération de type leucose myéloblastique . La malade est alors transférée dans le service le 5 janvier 1972, apyrétique, sans rate palpable, sans adénopathies .

Bilan d'entrée du 5 janvier 1972 :

. Numération-formule :
- G. R. ..... 3.080.000/mm^3
  H. b/100 ml = 9,3 g
- G. B. ..... 1.700/mm^3
  Polynucléaires neutrophiles 5
  Lymphocytes ..... 43 } sur 50 éléments
  Myélocytes 1
- Plaquettes ..... 28.000/mm^3

. Dosage du fibrinogène = 1, 90 g/l
. Ponction sternale : moelle très pauvre, hémodilution et pas d'interprétation cytologique formelle du type de leucose aigue .

Evolution et thérapeutique .

La corticothérapie et l'antibiothérapie sont immédiatement instituées . 6 jours plus tard, la malade reçoit sa première cure de Cytosine arabinoside (720 mg répartis en injections intra-veineuses directes toutes les trois heures pendant 24 heures) malgré une leucopénie à 800/mm^3 .

8 jours plus tard, nouvelle cure, la dose de Cytosine est diminuée de moitié et la Cyclophosphamide est associée . L'état hématologique demeurant pratiquement inchangé, une nouvelle association est tentée le 1er mars . Cytosine arabinoside (360 mg) et Daunorubicine (50 mg) . L'aplasie survient alors brutalement , associée à une hyperthermie qui persistera . Les urines deviennent hématiques, un purpura et des douleurs ostéocopes apparaissent au membre inférieur . Un placard inflammatoire, suivi de suppuration, se constitue au niveau de la cicatrice de son hystérectomie totale . Une intervention de drainage, sous-plaquettes, est décidée pour le 25 février . Deux jours après, Madame L... décédait .

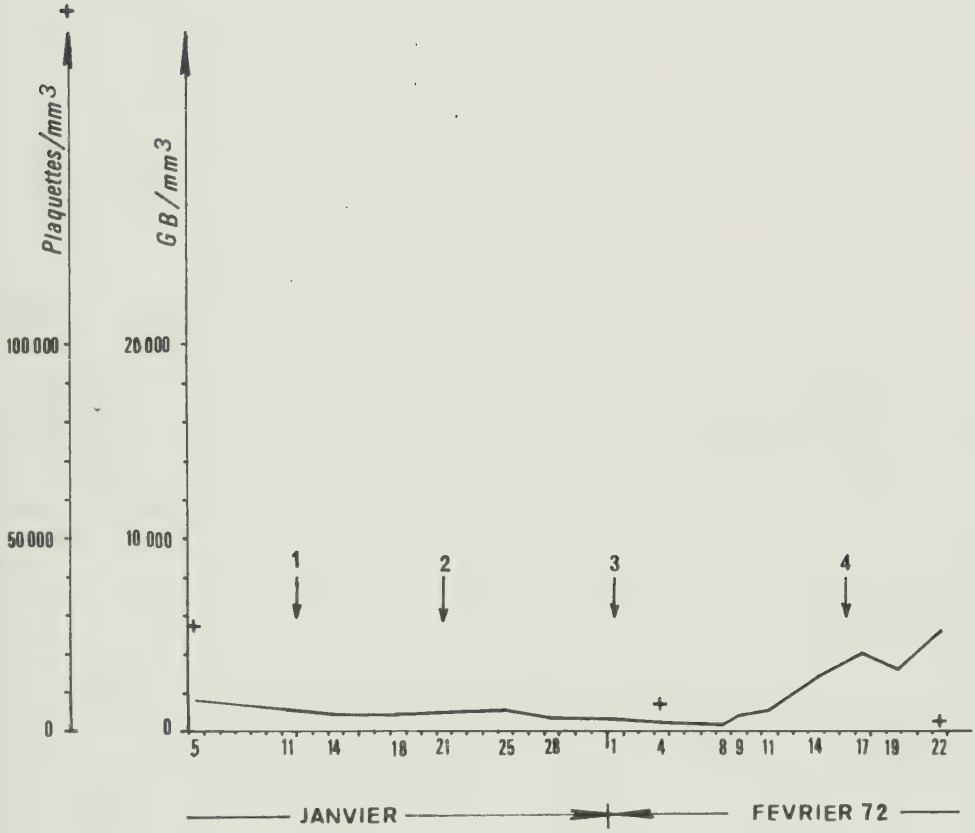
Discussion :

1er point : il faut noter le début de la Cytosine arabinoside malgré une leucopénie à 800/mm^3 et le maintien à ce taux tant que la Cytosine est employée seule . L'aplasie se renforce après la Cyclophosphamide et surtout après la Daunorubicine .

Deuxième point : le début de l'hyperthermie coïncide très exactement avec l'agranulocytose . Mais l'aggravation de l'état clinique correspond, par contre, au début de l'amélioration sur le plan hématologique (nombre des leucocytes et des hématies en très nette augmentation) .

Troisième point : la Thrombopénie évolue inversement (5.000 plaquettes /mm^3 le 22) . Celle-ci, liée à des troubles importants de la crase sanguine et à une fibrinopénie, fait peut-être supposer un processus de coagulopathie de consommation associé au processus leucosique (?) .

Quatrième point : l'absence de formes blastiques dans le sang circulant est à souligner .



OBS. N°3

[1] *Cytosine (80 mg toutes les 3 h/24 h)*

[2] *Cytosine (40 mg toutes les 3 h/24 h)*
+ Cyclophosphamide (300 mg à la 24ème heure)

[3] *Cytosine (même protocole)*
+ Daunorubicine (50 mg à la 24ème heure)

[4] *Vincristine 2,5 mg I.V.*

QUATRIEME OBSERVATION : Madame A... 65 ans .

En mai 1971, un épisode ictérique entraîne de nombreuses explorations, dont bien sûr une numération sanguine qui est absolument normale .

En février 1972 , apparaissent de violentes arthralgies aux membres supérieurs, rétrocédant avec un traitement anti-inflammatoire, mais laissant place à des plaques purpuriques au niveau des membres inférieurs. Cette poussée purpurique fait pratiquer une nouvelle numération-formule qui révèle, dans le sang périphérique 53 % de cellules myéloblastiques . La malade est alors adressée dans le service le 12-2-1972 .

Bilan d'entrée :

- La numération-formule est la suivante :
  - . Leucocytose à 13.400/mm^3 avec 42 % de leucoblastes
  - . Anémie à 2.910.000 G.R./mm^3
  - . Thrombopénie à 30.000/mm^3
- Le dosage du fibrinogène met en évidence une fibrinopénie à 2 g/litre .
- La ponction sternale tranche en faveur d'une leucose aiguë myéloblastique .

Traitement d'induction .

La corticothérapie et l'antibiothérapie sont mises en route dès l'arrivée de Madame A... et seront poursuivies sans discontinuité .

Le 13 février, la malade reçoit sa première cure de Cytosine arabinoside [1] (765 mg en 24 heures répartis en intra-veineuses rapides toutes les trois heures), complétée par 600 mg de Cyclophosphamide .

Huit jours plus tard, une deuxième cure est entreprise selon le même protocole [2] . Ces deux traitements sont très bien supportés .

Au début du mois de mars, Madame A... présente une phlébite du membre inférieur gauche, suivie d'un infarctus pulmonaire, obligeant à recourir aux anticoagulants (héparine puis Calciparine) .

Une ponction sternale pratiquée le 9 mars révèle un aspect de bonne rémission de la leucose myéloblastique . L'hématologie la confirme .

En traitement de consolidation, la 6 Mercaptopurine [3], est prescrite, à partir du 15 mars, pour une quinzaine de jours .

Le séjour de la malade se poursuit dans le service jusqu'au 25 avril . Cette prolongation est plus en rapport avec son état sur le plan général, qu'avec sa leucose aiguë . C'est donc au titre de première réinduction que la malade reçoit le 14 avril [4] puis le 21 [5] deux nouvelles cures de Cytosine arabinoside et de Cyclophosphamide .

Depuis, Madame A... a été revue régulièrement, aux mois de juin août et novembre, pour des réinductions systématiques selon le même protocole . Elle demeure toujours en rémission complète avec un très bon état général .

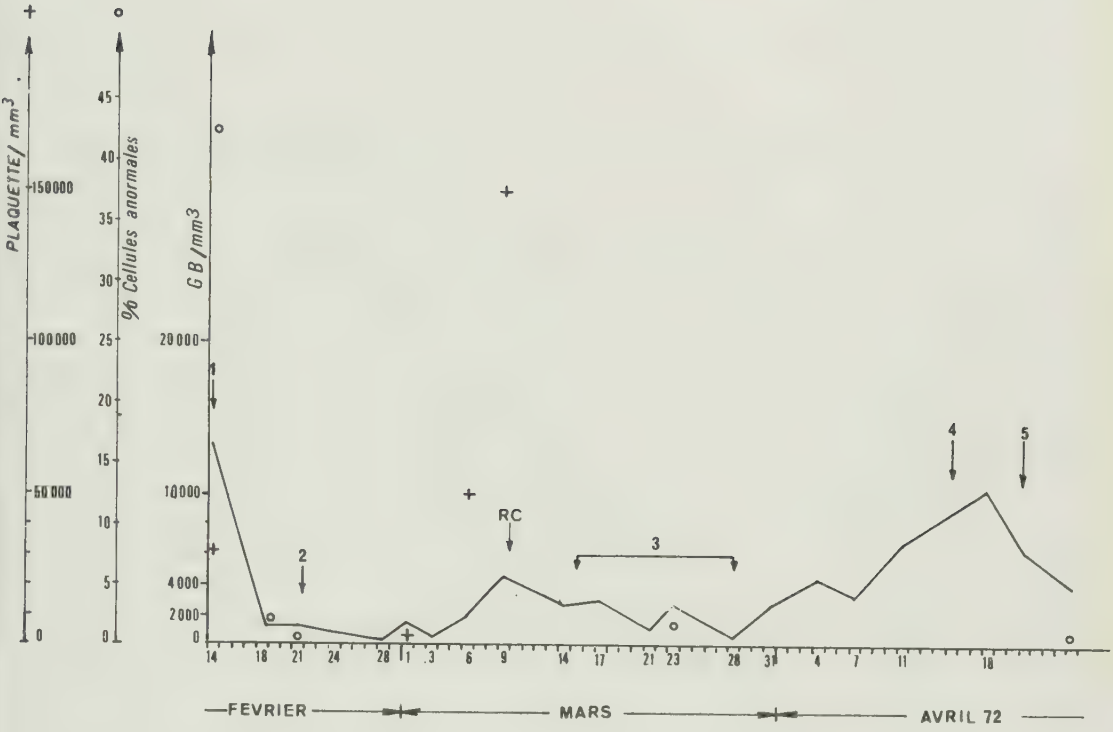
Discussion :

De l'observation de Madame A... , les points suivants sont à souligner :

1°- La réponse immédiate au traitement malgré l'âge de la malade (65 ans) et la thrombopénie initiale ($30.000/mm^3$) ; habituellement ce sont là deux éléments de mauvais pronostic .

2°- La faible posologie de Cytosine arabinoside (1, 53 g) et de Cyclophosphamide (1, 2 g) qui a permis d'induire la rémission complète .

3°- La durée encourageante de cette rémission : 9 mois .



OBS. N°4

[1] *Cytosine (765 mg répartis en I.V. directes toutes les 3 h/24 h) + Cyclophosphamide (600 mg I.V. 24ème heure)*

[2] *Même protocole*

[3] *Purinéthol 2 comprimés/jour/14 jours*

[4] [5] *Même protocole que [1] → 1ère réinduction*

CINQUIEME OBSERVATION : Monsieur L... 65 ans .

Monsieur L... est hospitalisé à Dax, en mars 1972, pour crise de dyspnée asthmatiforme, accompagnée de fièvre élevée, chez un bronchitique chronique. Une numération formule, pratiquée le 20, met en évidence une anémie à 2.400.000 G.R./mm^3 , une hyperleucocytose à 39.000 G.B./mm^3 avec 55 % de leucoblastes, une thrombopénie à 20.000/mm^3 . La vitesse de sédimentation est considérablement accélérée . A la lecture de ces résultats le diagnostic de leucose aiguë est porté et Monsieur L... est transéaté dans le service le 24 mars 1972 .

A son entrée, il est fatigué, pâle et déshydraté, son foie est un peu augmenté de volume .

La ponction sternale du 27 précise le type cytologique de cette leucose aiguë:myéloblastique .

Le traitement spécifique est entrepris le 28 [1]et comprend : 600 mg de Cytosine arabinoside répartis en injections intra-veineuses toutes les trois heures pendant 24 heures, suivis d'une injection de 500mg de Cyclophosphamide .

L'état clinique de Monsieur L... ne permet pas, à ce moment là, de respecter la périodicité hebdomadaire des cures . Celles-ci ne sont reprises que le 11 avril [2] après une ponction sternale qui montre toujours une infiltration leucoblastique importante . Après la troisième cure [3] , l'état hématologique semble s'arranger, mais sur le plan clinique, l'état bronchique demeure sans amélioration, un purpura est apparu ainsi que quelques ulcérations . Une dernière série d'injections [4] est faite le 27 avril . La leucocytose et la leucoblastose progressent de nouveau ; la L-Asparaginase est alors

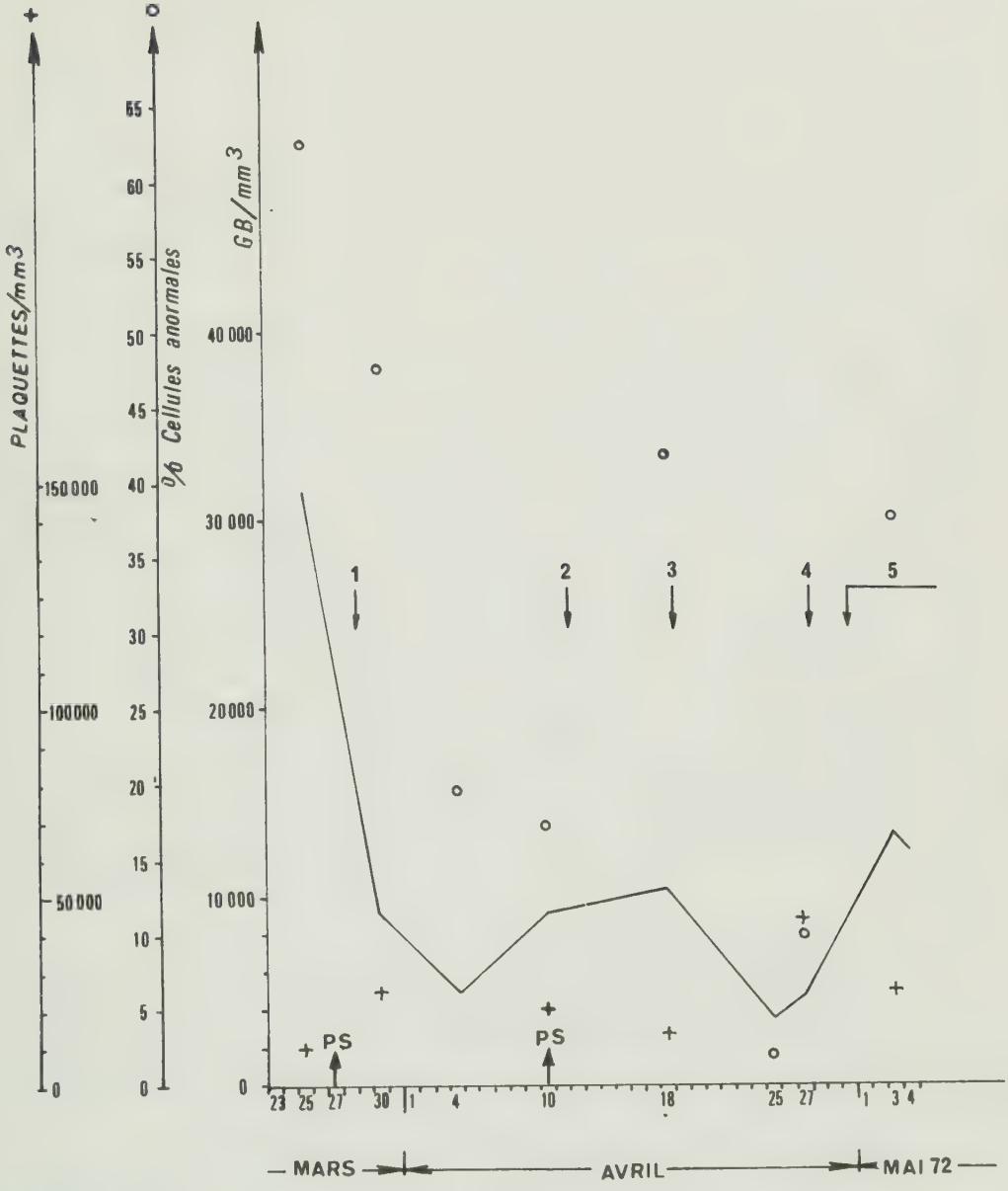
tentée . Nous sommes au début du mois de mai, l'état fébrile s'accentue, le décès de Monsieur L... survient le 5 dans un tableau d'hyperthermie et de purpura diffus.

Discussion :

1°- Le premier point à souligner est le mauvais état général de Monsieur L... avec sa bronchopneumopathie persistante .

2°- Conséquence du point précédent, le traitement antileucémique n'a pu être mené au début avec la rigueur nécessaire .

3°- La thrombopénie initiale est, nous l'avons déjà dit, un élément de mauvais pronostic ; cette affirmation se trouve vérifiée dans l'observation de Monsieur L...



OBS. N°5

[1] [2] [3] [4] *Cytosine (600 mg répartis en I.V. directes toutes les 3 h/24 h) + Cyclophosphamide (500 mg I.V. 24ème heure)*

[5] *L-Asparaginase 50 000 unités/j.*

SIXIEME OBSERVATION : Madame P... 49 ans .

Madame P... , début juillet, présente dans un contexte fébrile, des douleurs au niveau de la nuque, du dos et des épaules . Un premier traitement étant demeuré inefficace et les signes objectifs s'orientant de plus en plus vers le plan pulmonaire, Madame P... est hospitalisée dans le service de pneumophtisiologie du Professeur TESSIER à la fin du mois de juillet . Le diagnostic de pleurésie bilatérale, associée à des signes d'insuffisance cardiaque discrète, et à des manifestations arthrologiques, dans un contexte fébrile, est alors posé . Un traitement à base d'antibiothérapie et de tonicardiaques est entrepris . Quelques jours plus tard, il est complété par la corticothérapie, le diagnostic le plus probable étant alors, une pleuropéricardite . Une amélioration clinique très nette se manifeste ; au cours de la diminution de la corticothérapie, la température remonte , un purpura apparaît au niveau des cuisses et de l'abdomen ; nous sommes alors le 16 août .

Un hémogramme est pratiqué . Il montre une anémie à 2.500.000 G.R./mm^3 , une hyperleucocytose à 69.000 G.B./mm^3 , une thrombopénie à 40.000/mm^3. La ponction sternale affirme le diagnostic : leucose aiguë myélomonocytaire .

La malade reste dans le service de pneumophtisiologie , mais après consultation du Professeur MOREAU, le traitement est entrepris . Il comporte la poursuite de la corticothérapie et de l'antibiothérapie , associées à des antileucémiques .

La première cure [1] le 23 août (J_1) se compose de Cytosine arabinoside (640 mg) en intra-veineuses directes toutes les trois heures/24 heures et de Cyclophosphamide (600 mg) . Ce protocole est répété tous les huit jours [2-3] .

Le 15 septembre, il est modifié . La Cytosine demeure inchangée mais devant la persistance de la leucocytose, la Daunorubicine (60 mg) remplace la Cyclophosphamide . La malade est alors transéatée dans le service le 16 septembre 1972 .

A son entrée, Madame P... ne présente rien sur le plan clinique en dehors d'un purpura de l'abdomen et des membres inférieurs (plaquettes). La corticothérapie et l'antibiothérapie sont poursuivies . Les hémogrammes successifs montrent une amélioration progressive du sang périphérique, avec disparition des cellules anormales, dès le début du mois d'octobre . Un médullogramme pratiqué le 6, n'indique que de très rares cellules jeunes (moins de 5 %) . Une dernière cure [5] de Cytosine arabinoside et de Cyclophosphamide le 11, clôture son traitement d'induction . La malade quitte le service le 13 octobre 1972 en rémission complète .

Madame P... a été revue depuis . Son état clinique est très satisfaisant , son état hématologique aussi . Elle a subi en novembre son premier traitement de réinduction . Sa prochaine cure devrait intervenir fin décembre .

Discussion :

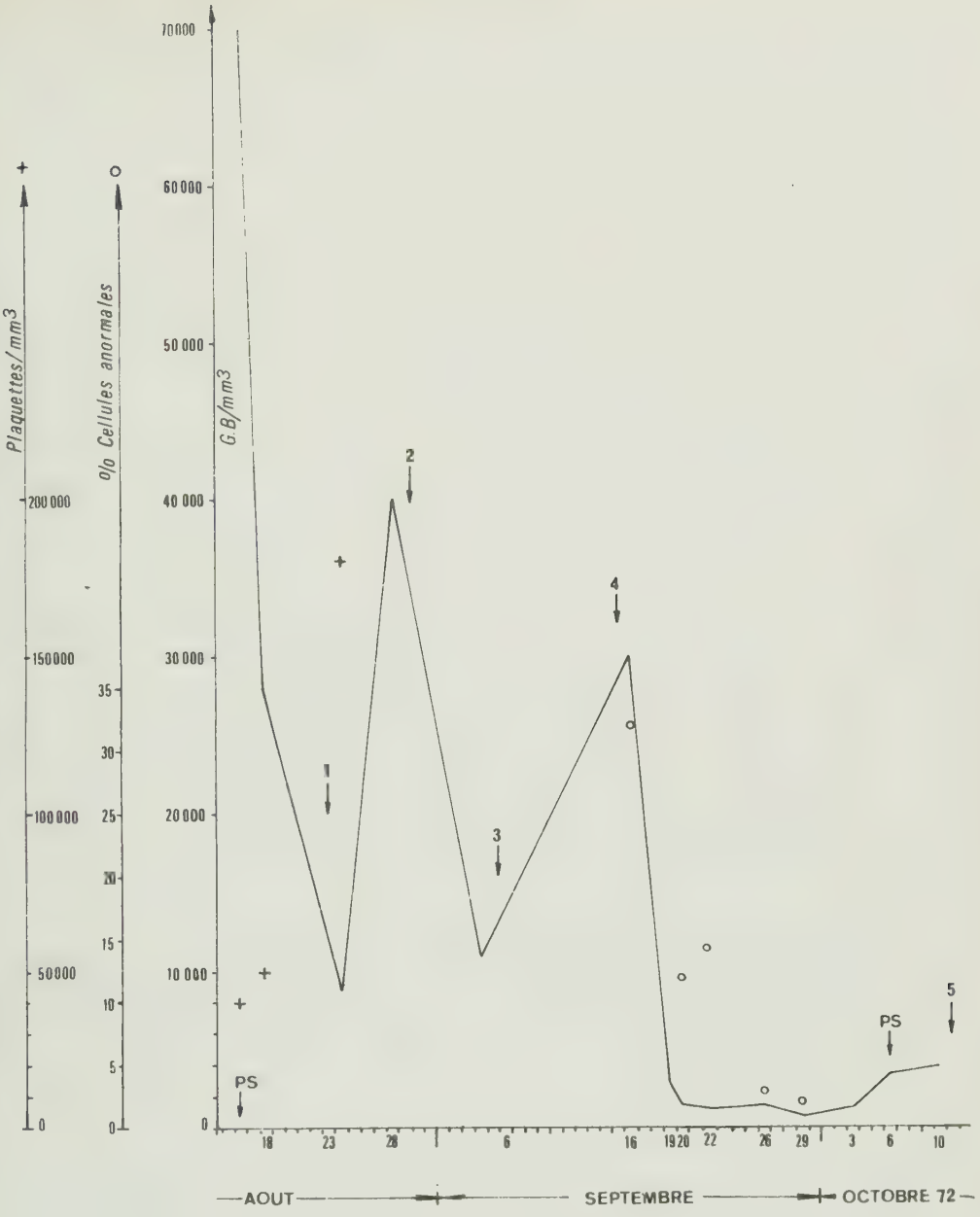
Du tracé de l'évolution de la maladie de Madame P..., quelques points peuvent être soulignés :

1°- L'irrégularité et la lenteur du "décrochage" leucocytaire, malgré la thérapeutique, qui sont peut-être en rapport avec son atteinte pulmonaire et cardiaque antérieure (?) .

2°- La courbe rapidement dépressive des leucocytes et des blastes après la Daunorubicine utilisée seulement une fois .

3°- L'amélioration très rapide de la thrombopénie qui est presque toujours un élément de très bon pronostic .

4°- La rémission complète obtenue en 5 cures d'induction avec une dose totale de 3, 200 g pour la Cytosine arabinoside .



OBS. N°6

[1] [2] [3] *Cytosine (640 mg répartis en I.V. directes toutes les 3 h/24 h) + Cyclophosphamide (500 mg I.V. directe 24ème heure)*

[4] *Cytosine (même protocole) + Daunorubicine (60 mg I.V. 24ème heure)*

[5] *Même protocole que [1]*

SEPTIEME OBSERVATION : Madame A... 47 ans .

Madame A... avait été hospitalisée en novembre 1971, dans le service du Professeur LENG - LEVY , pour une vaccination antirabique . A cette occasion, un contrôle sanguin n'avait rien montré d'anormal en dehors d'une vitesse de sédimentation accélérée .

En juillet 1972, Madame A... souffre d'un phlegmon dentaire, puis d'un abcès amygdalien qui disparaissent sous antibiothérapie . La malade reste pâle et fatiguée : un hémogramme est pratiqué le 11 août . Il montre une anémie à 2.750.000 G.R./mm^3 , une leucopénie à 3.000/mm^3 , une V.S. très accélérée . 10 jours plus tard, la ponction sternale révèle "une moelle dense, envahie de promyéloblastes" . Des douleurs osseuses surviennent, ainsi que des hématomes spontanés aux membres inférieurs .

Madame A... est hospitalisée dans le service du Professeur AUBERTIN le 28 août 1972 . Elle est très pâle, présente des pétéchies au niveau du membre supérieur, des plaques purpuriques sur les membres inférieurs ; pas de splénomégalie .

Bilan d'entrée :

- Numération formule :
  - . G.R. 1.830.000/mm^3
  - . G.B. 4.900/mm^3
  - . Blastes 31 %
  - . Plaquettes 30.000/mm^3
- Ponction sternale : hémopathie aiguë de type myéloblastique .

Traitement d'induction :

La corticothérapie sans antibiothérapie est instituée le 2 septembre .

Le 11 août Madame A... reçoit sa première thérapie antileucémique . Celle-ci se compose alors de :

Cytosine arabinoside, 160 mg/jour, administrée en perfusion rapide d'une heure (avec une dose "amorce" initiale de 40 mg, en intra-veineuse directe), associée à la 6 Mercaptopurine (4 comprimés par jour) [1].

Cette séquence est poursuivie pendant huit jours . Suivent ensuite 12 jours libres de traitement .

Pendant cet intervalle, la blastose sanguine demeure fluctuante, la leucopénie modérée, la thrombopénie s'accentue d 'une façon très alarmante (5.000/mm^3 puis 2.500/mm^3) .

Sur le plan clinique, la malade présente un épisode très fébrile depuis le 19 septembre . Deux causes suffisent à l'expliquer ; sa neutropénie et une angine ulcéro-nécrotique . Une courte antibiothérapie est mise en route ; elle sera très vite arrêtée .

La thrombopénie et la pyrexie font que le protocole initial est bien repris comme prévu le 20 septembre [2] mais la dose de Cytosine arabinoside est allégée de 40 mg . Les plaquettes remontent progressivement , mais la leucopénie demeure importante . La fièvre, qui était tombée depuis le 26 septembre, reprend . Madame A... souffre alors d'un abcès dentaire . A l'occasion de sa cathétérisation, un streptocoque hémolytique est isolé. Une nouvelle cure d'antibiotiques est entreprise .

L'amélioration sanguine se confirme ; il est alors envisagé un changement de thérapeutique [3] .

La Cytosine arabinoside est poursuivie selon une modalité différente : en intra-veineuses directes toutes les trois heures pendant 24 heures. On lui associe la

Daunorubicine (100 mg) , une intra-veineuse à la 27ème heure . Ce protocole commencé le 17 octobre (J_1) est prévu pour être répété chaque semaine (J_8) . Une ponction sternale, pratiquée le même jour, traduit une amélioration satisfaisante et parle d'un état de rémission partielle. Le 25 octobre Madame A... reçoit la deuxième cure selon le dernier schéma . Le 27, la numération formule est la suivante :

- G.R. 3.230.000/mm^3
- G.B. 5.100/mm^3 et pas de blastes,
- plaquettes 200.000/mm^3

La ponction sternale mentionne cette fois-ci une moelle normale : Madame A... quitte le service du Professeur AUBERTIN le 30 octobre, en rémission complète .

Madame A... est de nouveau hospitalisée à la fin du mois de novembre, pour une pneumopathie de la base droite qui s'est très vite arrangée sous antibiothérapie . Avant de sortir, elle a subi le 4 décembre sa première réinduction : Cytosine arabinoside et Daunorubicine en 24 heures d'injections fractionnées . Elle doit revenir début janvier ; entre temps, elle ne garde aucun traitement d'entretien .

Discussion :

1°- Pas d'antibiothérapie systématique dans le service du Professeur AUBERTIN . Celle-ci est seulement instituée lors des hyperthermies traduisant un état infectieux . Ces dernières étant différenciées des hyperthermies spécifiques .

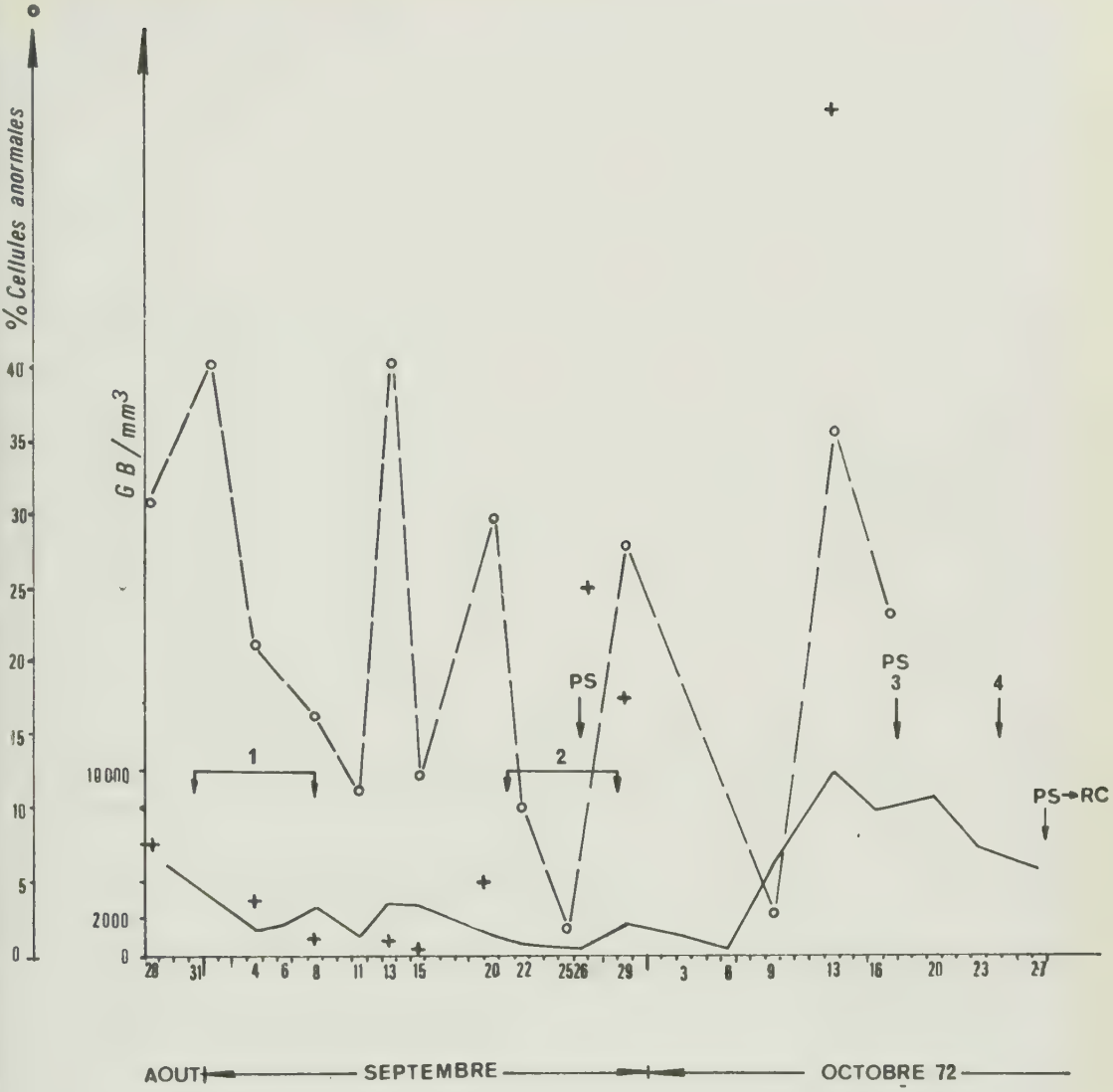
2°- Le mode d'administration initial de la Cytosine arabinoside en perfusions brèves entraîne deux remarques :

- son efficacité, puisque le début de l'amélioration sanguine se produit après deux cures de ce type .

- L'aplasie plus sévère (600 G. B. le 26 septembre) qu'avec les injections fractionnées .

3°- La dose totale de Cytosine reçue (4, 480 g) a été très bien supportée .

4°- Le manque de recul pour juger du fait que Madame A... ne reçoive aucun traitement de fond, mais seulement des réinductions systématiques .



OBS. N°7

[1] *Cytosine 200 mg/j./8 j.* / *40 mg en I.V. directe (amorce)* \ *160 mg en perfusion d'une heure*
+
Purinéthol 4 comprimes/j./8 j.

[2] *Même protocole mais Cytosine abaissée à 120 mg*

[3] *Cytosine (800 mg répartis en I.V. directes 3 h/24 h*
+
[4] *Daunorubicine (100 mg I.V. 27ème heure)*

HUITIEME OBSERVATION : Madame M... 43 ans .

Madame M... est entrée dans le service le 30 septembre avec le diagnostic de leucose aiguë myéloblastique, porté après lecture d'un médullogramme pratiqué en ville . Cet examen médullaire avait été effectué à la demande du médecin traitant de Madame M... , inquiet devant la répétition d'épisodes douloureux lombaires et cervicaux et l'apparition d'ecchymoses .

Bilan d'entrée :

Madame M... est fatiguée, sub-fébrile, mais l'examen clinique ne révèle rien, en dehors de petites ecchymoses des membres inférieurs .

La numération formule montre alors :

- G.R. 2.850.000/mm^3
- G.B. 15.200/mm^3 avec 55% de cellules anormales, les unes myéloblastiques, les autres d'aspect monoblastiques .
- Plaquettes : 42.000/mm^3

La ponction sternale confirme la prolifération de type granuleux avec hiatus . Il s'agit bien d'une leucose aiguë myéloblastique .

Traitement d'induction :

Dès le 30 septembre, la corticothérapie et l'antibiothérapie ont été mises en route .

Le 2 octobre, Madame M... reçoit sa première cure spécifique [1] avec 560 mg de Cytosine arabinoside en injections intra-veineuses répétées toutes les trois heures, suivies d'une injection de 500 mg de Cyclophosphamide.

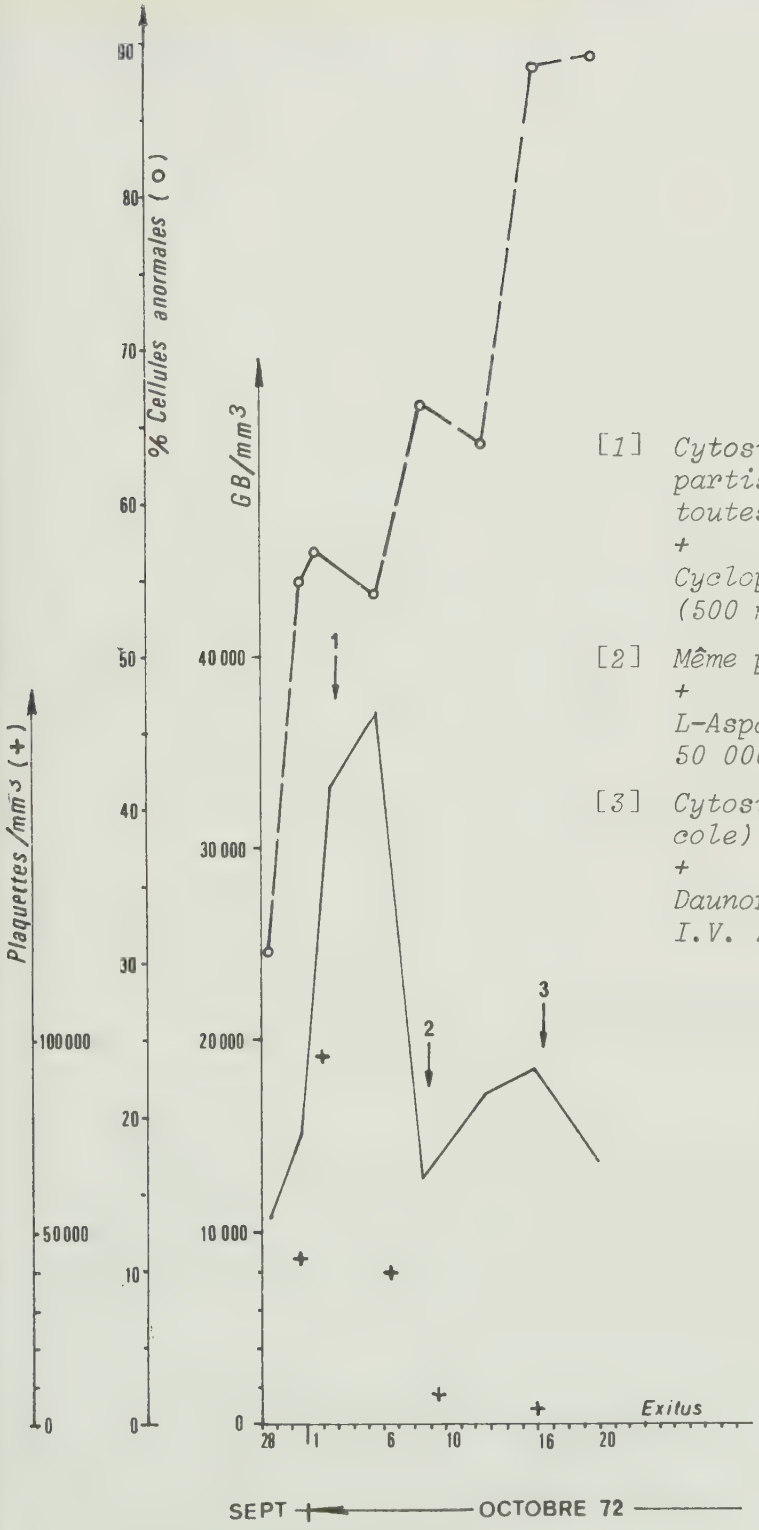
Cette thérapeutique est bien supportée . Devant la persistance de la leucocytose, le protocole initial est complété une semaine plus tard, par la L-Asparaginase [2] . Les résultats ne sont pas ceux escomptés ; aussi, lors de la troisième cure, la Daunorubicine est à son tour introduite en remplacement de la Cyclophosphamide [3] . Nous sommes maintenant le 18 octobre . L'état clinique de Madame M... se dégrade rapidement . Un purpura très étendu est apparu , la fièvre monte progressivement et le décès de Madame M... survient le 22 octobre dans un tableau de pancytopénie avec en plus très certainement des épisodes d'infarctus pulmonaires .

Discussion :

Dans le cas de Madame M... l'échec thérapeutique est total . Aucune chimiothérapie n'a permis de freiner l'envahissement blastique . Tout au plus peut-on souligner :

1°- Le choix progressif des antimitotiques pour essayer d'enrayer le processus leucémique .

2°- La thrombopénie s'aggravant régulièrement, élément de pronostic toujours fâcheux .



OBS. N°8

[1] *Cytosine (560 mg répartis en I.V.directes toutes les 3 h/24 h)*
+
Cyclophosphamide (500 mg à 24ème h.)

[2] *Même protocole*
+
L-Asparaginase 50 000 unités/j./4 j.

[3] *Cytosine (même protocole)*
+
Daunorubicine (55 mg I.V. 24ème heure)

NEUVIEME OBSERVATION : Monsieur S. L... 45 ans.

Monsieur SL... présente brusquement, au début du mois de septembre 1972, une baisse de l'état général . Cet état persiste, accompagné progressivement de paresthésie des extrémités des doigts, de quelques douleurs osseuses (omoplate et sternum) et d'une fièvre à 38° . Son médecin traitant fait alors pratiquer une analyse de sang . L'hémogramme du 17 septembre révèle une hyperleucocytose (66.500 G.B./mm^3) . Le malade est alors adressé dans le service où il entre le 19 septembre, asthénique, fébrile, porteur de petites adénopathies axillaires et inguinales, et d'une hépatomégalie .

Bilan d'entrée :

- Hémogramme :
  . G.R. 4.900.000/mm^3
  . G.B. 75.200/mm^3
  15 % de polynucléaires neutrophiles
  79 % de leucoblastes
  . Plaquettes 57.000/mm^3

- Ponction sternale :
Moelle très dense "véritable tapis de cellules leucoblastiques", l'aspect morphologique et les colorations enzymatiques permettent de conclure à une forme hémocytoblastique de leucose aiguë .

Evolution de la maladie et thérapeutique :

La corticothérapie et l'antibiothérapie sont instituées en même temps que la chimiothérapie antileucémique. Celle-ci comprend [1] : la Cytosine arabinoside (640 mg en 24 heures répartis toutes les 3 heures) et la Cyclophosphamide (600 mg) . Ce protocole est repris tous les huit jours [2-3] .

Dès le 3 octobre, soit après seulement deux cures du précédent schéma, l'état du sang périphérique continue de s'améliorer ainsi que l'état clinique . Le traitement est très bien supporté sur le plan gastrique , mais Monsieur SL... se plaint de violentes douleurs lombo-pelviennes .

Une ponction sternale, pratiquée le 18 octobre, conclut à un aspect de souffrance médullaire mais avec une bonne rémission de la leucose aiguë .

Dès lors, le 24, Monsieur S. L... est autorisé à rejoindre son domicile pour quelques jours, avec comme seules thérapeutiques : corticothérapie et antibiothérapie .

Il revient dans le service, pour un contrôle clinique et hématologique, son état demeurant très satisfaisant . Monsieur SL... sort le 31 octobre en rémission complète .

Depuis, il a subi le 13 novembre sa première réinduction, toujours selon le même protocole et doit poursuivre un traitement de consolidation avec Méthotrexate et 6 Mercaptopurine, après arrêt progressif de la corticothérapie .

Discussion :

De cette évolution on peut faire ressortir :

1°- L'allure rapidement favorable malgré la forme cytologique de la leucose .

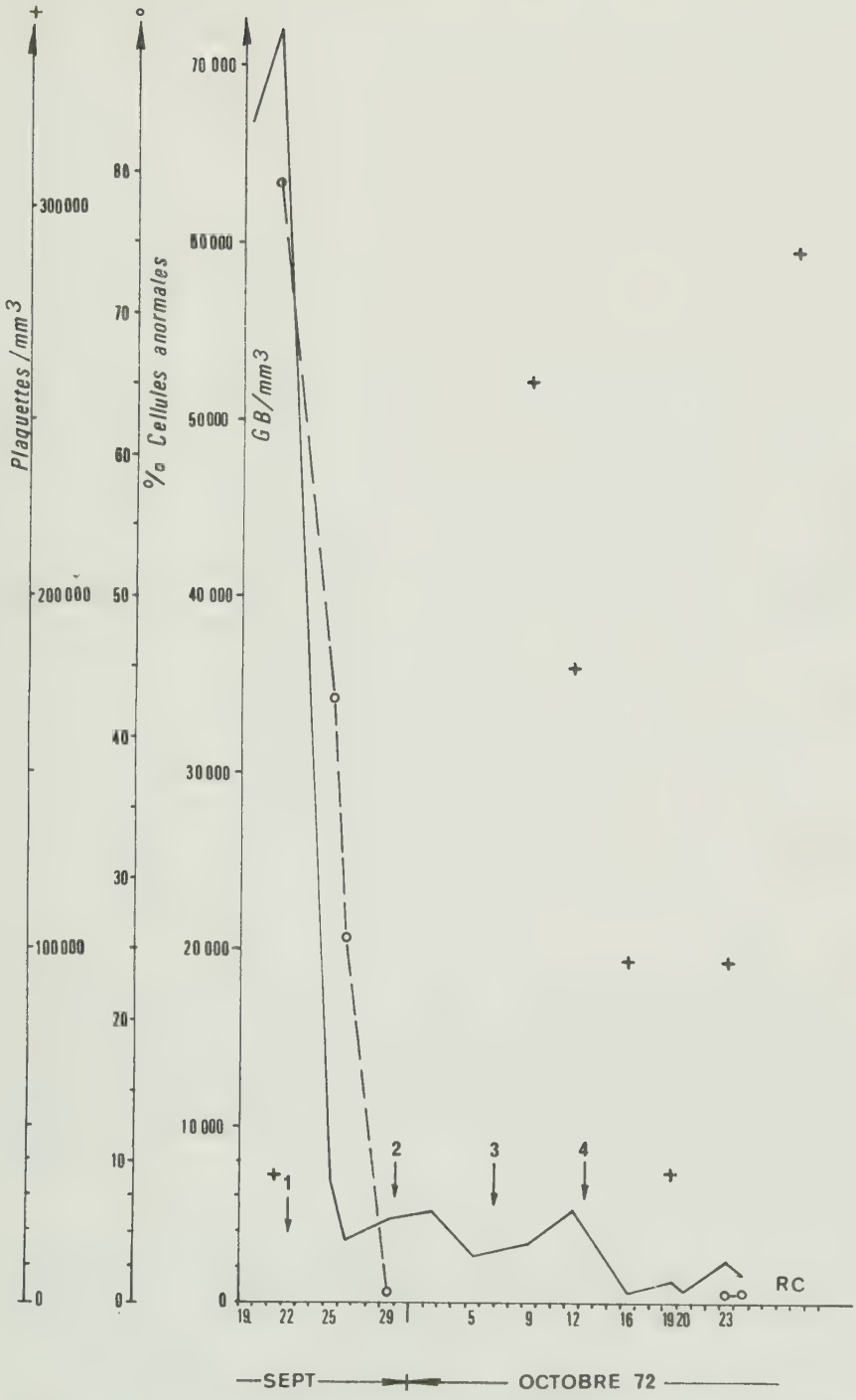
2°- L'amélioration très rapide du sang périphérique, tant des leucocytes que des cellules anormales et des thrombocytes, coïncidant avec la mise en route du traitement .

3°- L'aplasie sévère et la thrombopénie , survenues après la quatrième cure de traitement, mais de courte durée .

4°- La très bonne tolérance gastrique mais la toxicité rénale : en effet, la baisse rapide de la leucocytose par un phénomène de lyse brutale a entraîné une hyperuricémie . Les douleurs lombo-pelviennes deviennent alors crise de colique néphrétique .

5°- La rémission facilement obtenue après 4 cures de traitement soit une dose totale de :

- 2, 560 g pour la Cytosine,
- 2, 400 g pour la Cyclophosphamide .



OBS. N°9 ------- [1] [2] [3] [4]

Cytosine (680 mg répartis en I.V.directes toutes les 3 h/24 h)

\+

Cyclophosphamide (600 mg I.V. 24ème heure)

DIXIEME OBSERVATION : Madame L... 47 ans .

A la fin du mois d'octobre 1972, Madame L.. se plaint brusquement d'anorexie et d'asthénie, avec sensations de jambes qui se dérobent . Quelques jours plus tard se succèdent des crises douloureuses cervico-brachiales, baptisées alors "rhumatismales", des vertiges, un énanthème aphtoïde buccal . La pâleur de la mala de entraîne la demande d'un hémogramme . Celui - ci met à jour une anémie , une hyperleucocytose et décide l'hospitalisation de Madame L... dans le service du Professeur AUBERTIN le 25 novembre 1972 .

La numération formule et la ponction sternale pratiquées aussitôt donnent les résultats suivants :

- numération formule :
  . G.R. 2.500.000/mm^3
  . G.B. 33.400/mm^3 avec 90% de blastes
  . plaquettes 38.000/mm^3

- ponction sternale :
  moelle très dense, presque uniquement composée d'éléments anormaux de la lignée granuleuse . Ce sont des éléments indifférenciés ou montrant une tendance à l'évolution vers les promyélocytes . L'hiatus leucémique est très net . Il s'agit donc d'une leucémie aiguë myéloblastique .

Madame L... est fatiguée, à l'examen clinique on ne note pas de splénomégalie, mais une adénopathie sous-axillaire gauche .

Traitement d'induction :

Il débute le 28 novembre et comprend :

- La corticothérapie (toujours poursuivie depuis)
- Une première cure [1] avec : Cytosine arabinoside en intra-veineuses directes toutes les 3 heures/24 heures (soit 675 mg) +
  Daunorubicine : 80 mg en intra-veineuses directes à la 27ème heure .

Une semaine après, Madame L... reçoit une deuxième cure du même protocole [2] .

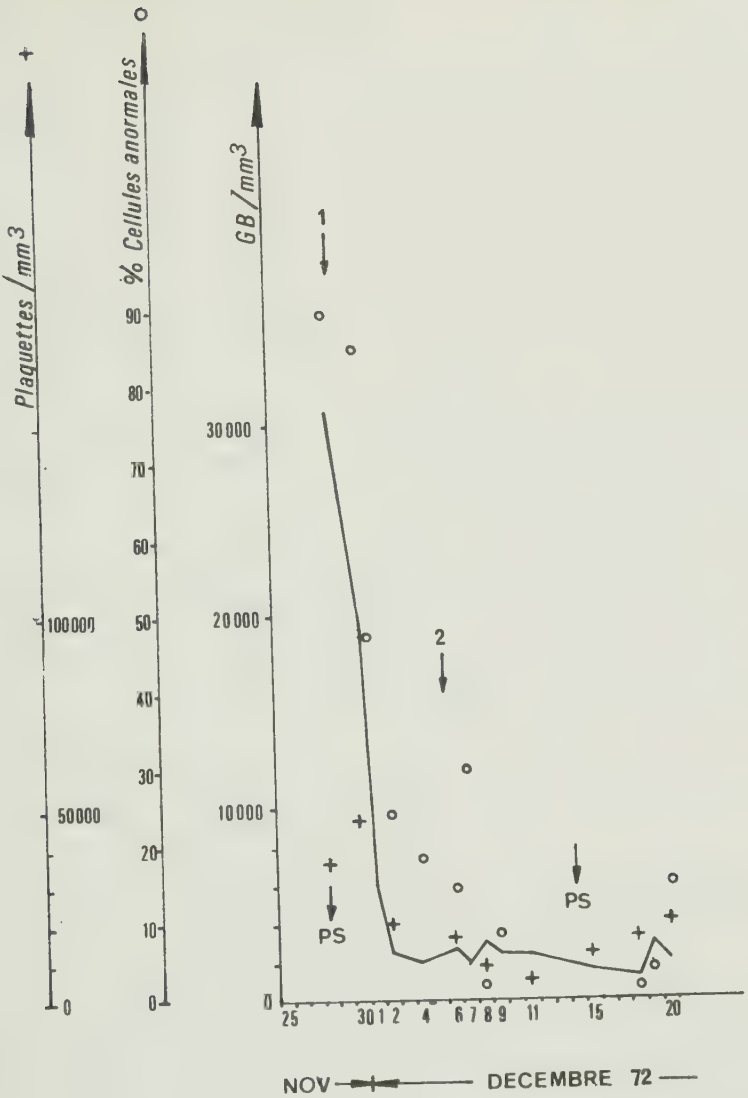
Sur le plan clinique, depuis son hospitalisation, Madame L... présente des métrorragies importantes . Parallèlement, les contrôles sanguins montrent une thrombopénie progressive et majeure (9.600 plaquettes le 8/12 - 5.600/mm^3 le 11) .

A la fin du mois de novembre et début décembre, se place un épisode fébrile avec clocher thermique à 40° le 2 décembre . Cet épisode a rétrocédé sans antibiothérapie et coïncide très exactement avec la chute rapide de la leucocytose, de la blastose sanguine, et avec la mise en place du traitement .

Depuis, l'état clinique et hématologique de Madame L... s'améliore . Les blastes ont disparu du sang périphérique depuis le 11 décembre . La ponction sternale du 15 montre une moelle très hypoplasique , mais avec seulement quelques cellules anormales .

Devant cette aplasie médullaire, le traitement cytotoxique a été interrompu momentanément .

En l'absence de thérapeutique, la leucoblastose périphérique est réapparue depuis le 15 décembre . Un nouveau contrôle du 27 nous fait conclure sur une note optimiste : G. B. 3.000/mm^3 et seulement 4 % de blastes. Une nouvelle série d'injections est intervenue .



OBS.N°10

[1] Cytosine (675 mg en I.V. directes toutes les 3 h/24 h)
+
Daunorubicine (80 mg I.V. directe à la 27ème heure)

[2] Même protocole mais Daunorubicine 90 mg

ONZIEME OBSERVATION : Monsieur G... 66 ans .

Monsieur G... entre dans le service le 22 novembre 1972 avec le diagnostic d'hémopathie aiguë découverte à la suite d'une numération formule sanguine, pratiquée dans le cadre d'un bilan de santé systématique .

A son arrivée, Monsieur G... est pâle et asthénique . L'examen clinique montre une polyadénopathie et une hépatosplénomégalie .

La numération-formule sanguine du 23 octobre montre :

- une anémie à 1.800.000 G.R./mm^3
- une leucocytose à 10.800 G.R./mm^3 avec 68 % de cellules blastiques .
- une thrombopénie à 54.000 plaquettes/mm^3
- une vitesse de sédimentation très accélérée (138 à la première heure , 155 à la deuxième) .

La ponction sternale confirme le diagnostic de leucose aiguë, mais ne peut trancher, au point de vue cytologique, entre une forme lymphoblastique et une forme très indifférenciée .

Traitement d'induction :

La corticothérapie et l'antibiothérapie, instaurées dès le départ, entraînent une amélioration sur le plan général et une diminution des adénopathies . Le 30 novembre, une polychimiothérapie est commencée selon le schéma suivant [1]:

- Cytosine arabinoside (640 mg répartis en intra-veineuses rapides toutes les trois heures pendant 24 heures),
- associée à la Cyclophosphamide (550 mg) .

Le traitement est bien supporté . Prévu pour être repris tous les huit jours, il est donc administré le 7 décembre, puis le 15, selon le même protocole [2-3].

Depuis sa troisième cure, Monsieur G... se plaint de nausées et de vomissements mais se sent mieux sur le plan général . Cette amélioration se confirme sur le plan hématologique .

En fait, une ponction sternale du 22 décembre ne permet pas de conclure encore à une rémission . La leucopénie est maintenant importante et il persiste 2 % de blastes dans le sang périphérique . Monsieur G... est de nouveau très fatigué, des transfusions sont largement utilisées et l'antibiothérapie renforcée .

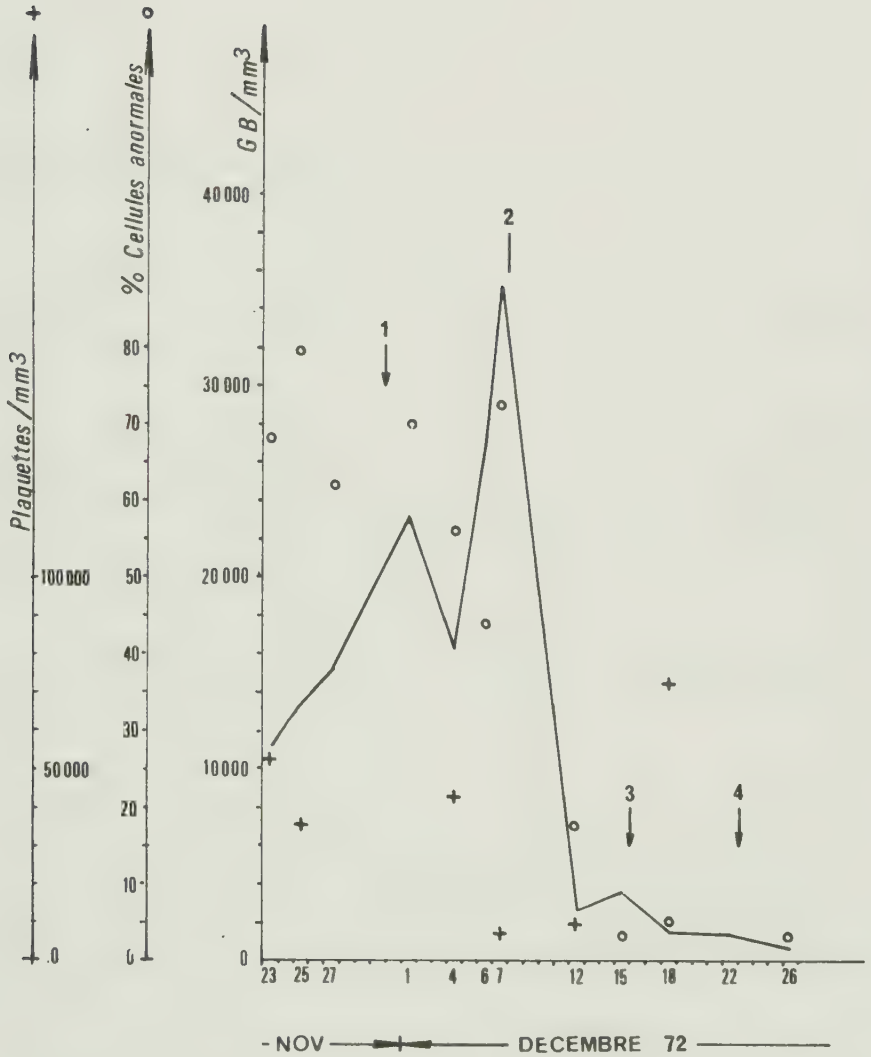
Discussion :

Quelques points sont à souligner :

1°- L'amorce de dépression leucocytaire et leucoblastique après la première cure de traitement, puis la reprise évolutive très nette, posent ici le problème d'un intervalle libre trop long entre les deux premières cures.

2°- La thrombopénie progressive, élément de mauvais pronostic, mais qui semble s'améliorer .

3°- La disparition rapide des leucoblastes et, parallèlement la leucopénie, facilement obtenues après la deuxième cure, maintenues par la troisième, prouvent qu'ici le rythme des injections était bon . En rapprochant la première et la troisième remarque; on peut faire ressortir la difficulté d'application d'un protocole strict .



OBS. N° 11

[1] [2] [3] [4] *Cytosine (640 mg en I.V. directes toutes les 3 h/24 h) + Cyclophosphamide (550 mg I.V. 24ème h.)*

DOUZIEME OBSERVATION : Madame H...

Madame H... , d'origine française, mais mariée au Japon, est hospitalisée à Tokyo en février 1972 pour un épisode de thrombophlébite . A cette occasion on découvre une anémie sévère, soignée par transfusion .

Au mois de mars de la même année, Madame H... est de nouveau hospitalisée . Les examens sanguins et médullaires concluent alors à une anémie sidéroblastique intriquée de leucémie aiguë . Le traitement comporte des corticoïdes et des anticoagulants pour de nouveaux épisodes de thrombophlébites .

Inquiète de son état, la malade revient en France; deux mois se sont écoulés; elle entre dans le service le 23 mai 1972 .

Première phase évolutive :

A son arrivée, Madame H... est pâle, fatiguée , fébrile (39°) et présente de nouveau une poussée inflammatoire des deux jambes . Les examens sont repris et permettent de conclure à une anémie réfractaire sidéroblastique avec myéloblastose partielle .

Les thromboses veineuses des membres inférieurs évoluent d'une façon très satisfaisante depuis la majoration de la corticothérapie, mais une glycosurie est apparue .

Depuis le 29 mai, une chimiothérapie a été instituée [1] . Elle comprend : 560 mg de Cytosine arabinoside répartis toutes les trois heures pendant 24 heures, suivis d'une injection de 600 mg de Cyclophosphamide .

Ce protocole est renouvelé chaque semaine [2-3-4-5] .

Sous l'influence de ce traitement, une amélioration clinique très nette survient, mais on note quelques taches purpuriques aux membres inférieurs et au tronc . L'état hématologique demeure sans grand changement avec une myéloblastose toujours présente . Madame H... se lève et son état général lui permet de quitter le service le 1er juillet sous surveillance médicale très serrée .

Deuxième phase évolutive :

Dix jours plus tard, Madame H... revient, très fatiguée . Cet état est rapporté à la baisse occasionnelle de sa corticothérapie . Celle-ci est majorée . Madame H... est bien . La chimiothérapie antérieure n'est pas reprise . Elle reçoit uniquement une injection de Cyclophosphamide [6] puis de la L-Asparaginase [7] et de la Daunorubicine [8] . Son état s'aggrave rapidement ; le décès de Madame H... survient le 8 août .

Discussion :

1°- La chimiothérapie a été entreprise malgré la mauvaise réputation thérapeutique d'une anémie réfractaire intriquée ou transformée en leucémie aiguë .

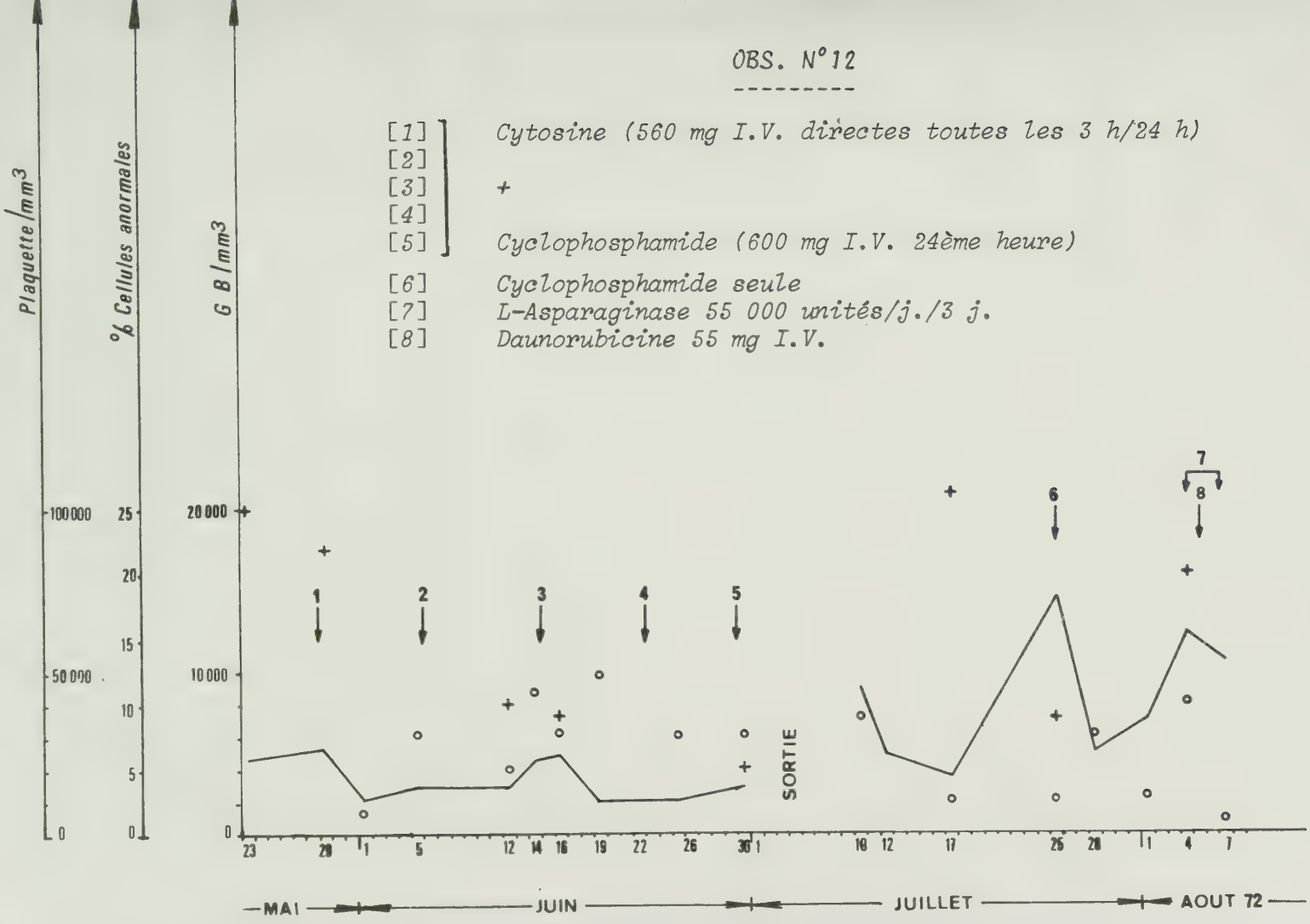
2°- La faible incidence hématologique de ces cures répétées est à souligner . Elle contraste avec son bon retentissement clinique .

3°- Le changement de thérapeutique intervenu ne permet pas de présumer de l'évolution qui serait advenue avec la poursuite du protocole initial . Pour cette raison nous classons le cas de Madame H... dans les essais thérapeutiques insuffisants .

OBS. N°12

[1]]
[2]
[3] + Cytosine (560 mg I.V. directes toutes les 3 h/24 h)
[4]
[5]] Cyclophosphamide (600 mg I.V. 24ème heure)

[6] Cyclophosphamide seule
[7] L-Asparaginase 55 000 unités/j./3 j.
[8] Daunorubicine 55 mg I.V.



TREIZIEME OBSERVATION : Madame R... 21 ans .

Madame R... est hospitalisée dans le Service du Professeur AUBERTIN le 2 octobre 1972 pour une altération profonde et progressive de son état général .

A son entrée, sa numération formule est la suivante :

- G.R. 2.670.000/mm^3
- G.B. 8.500/mm^3 avec :
  - . Polynucléaires neutrophiles = 32 %
  - . Polynucléaires éosinophiles = 0 %
  - . Polynucléaires basophiles = 0 %
  - . Lymphocytes = 66 %
  - . Monocytes = 2 %
- Plaquettes : 42.000/mm^3
- Présence d'érythroblastes basophiles .

La ponction sternale pratiquée aussitôt révèle "une prolifération formidable de la lignée érythroblastique ... ce qui peut faire penser à une maladie de Di Guglielmo" .

Cette érythroleucose étant assez proche, tout au moins quant à la thérapeutique, d'une leucémie aiguë myéloblastique, le traitement entrepris le 7 octobre comporte :

- La Cytosine arabinoside (600 mg répartis en intraveineuses directes, toutes les trois heures pendant 24 heures) associée à la Daunorubicine (90 mg) .

Ce traitement entraîne quelques vomissements et malaises, mais dans son ensemble est assez bien supporté . A partir du 17 octobre, la malade est de nouveau très fatiguée et anxieuse . La survenue de ses règles entraîne une hémorragie anormalement importante (plaquettes 7000/mm^3) . Madame R... est alors largement transfusée .

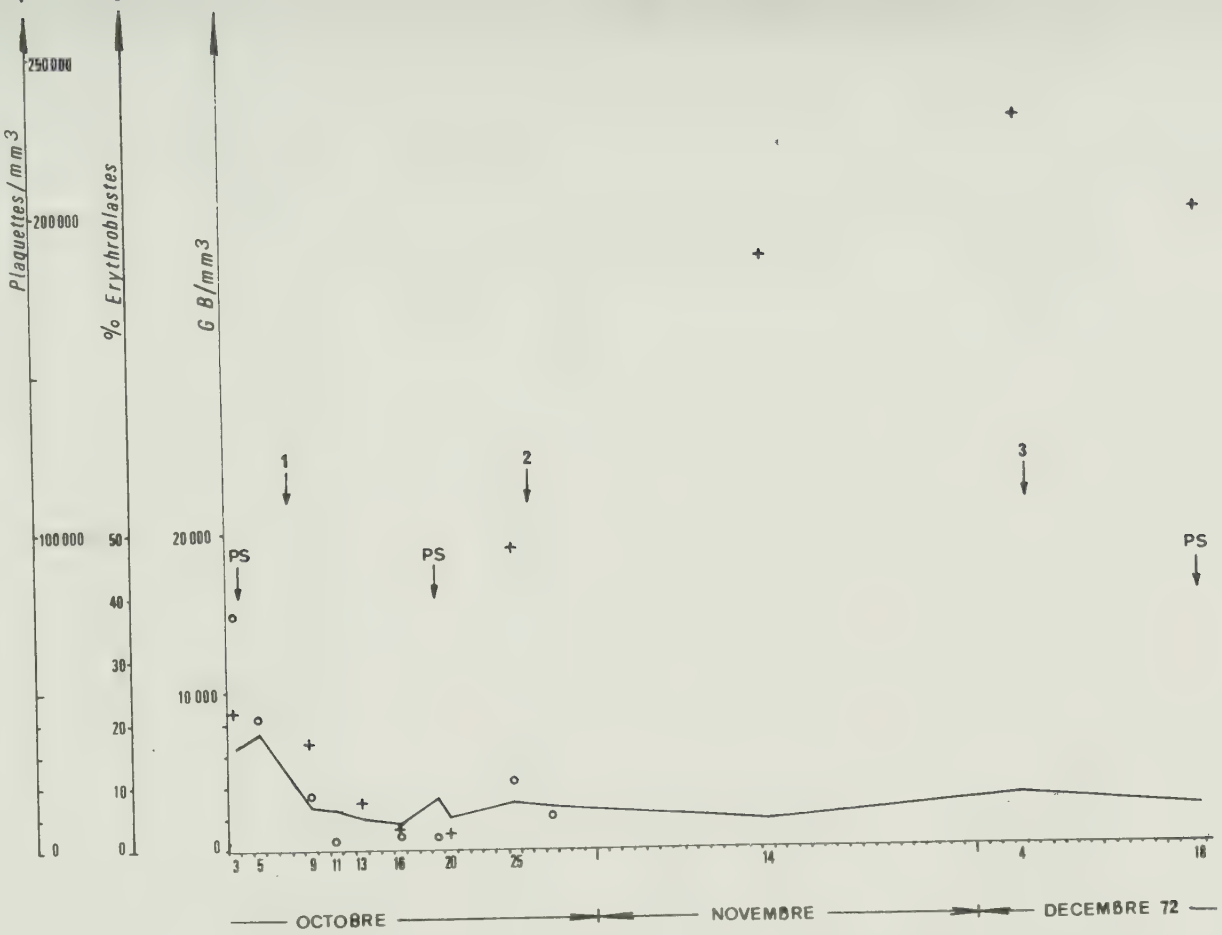
Une ponction sternale du 19 octobre montre une très nette amélioration sur le plan médullaire . La moelle est hypoplasique quant à la lignée érythroblastique, mais seules quelques formes atypiques persistent .

Devant cette hypoplasie médullaire, on décide de surseoir à la thérapeutique.Par ailleurs, malgré une asthénie persistante, l'état général de Madame R... est bon . Son contexte psychologique se détériorant, elle est alors autorisée à regagner son domicile le 30 octobre, en état de rémission considérée comme partielle, avec la corticothérapie comme seul traitement .

Le 14 novembre, Madame R... revient pour reprise du protocole . Son état général est très satisfaisant ; il n'y a pas d'érythroblastose périphérique . La rémission est donc de bonne qualité . Néanmoins, devant une leucopénie à 1.800 G.B./mm^3 il n'est pas fait de chimiothérapie .

Le 4 décembre, devant le très bon état clinique et hématologique (G.R. 3.000.000/mm^3, G.B. 3.200/mm^3 et pas d'érythroblaste, plaquettes 230.000/mm^3) une nouvelle série d'injections est pratiquée .

Depuis, Madame R... a subi une nouvelle ponction sternale le 19 décembre . La moelle est encore pauvre mais cette hypoplasie semble plus en rapport avec sa thérapeutique qu'avec son érythroblastose maligne . Elle doit revenir le 8 janvier et ne bénéficie actuellement d'aucun traitement .



OBS.N°13 [1] [2] [3] — *Cytosine (600 mg en I.V.directes toutes les 3 h/24 h) + Daunorubicine (90 mg I.V. à la 27ème heure)*

Nous avons rassemblé sous forme de tableau les résultats obtenus, nous les reprendrons dans nos discussions . Le point que nous tenons à souligner dès maintenant est l'emploi systématique d'une polychimiothérapie selon un protocole mis au point par F. MOREAU . Ce protocole s'est dégagé peu à peu de l'utilisation empirique . Sa trame est la suivante :

- Une corticothérapie et une antibiothérapie systématiques et ininterrompues .
- Une polychimiothérapie cytotoxique, répétée toutes les semaines et comprenant :
  - . La Cytosine arabinoside en intra-veineuses directes toutes les trois heures pendant 24 heures, à la dose moyenne de 50 mg/m^2 par injection .
  - . La Daunorubicine (40 à 100 mg/m^2) ou . La Cyclophosphamide (10 à 15 mg/kg) } en intra-veineuse directe à la 24ème ou à la 27ème h.

Les observations qui précèdent prouvent que ce schéma directeur peut être modifié en fonction du contexte hématologique et clinique . A notre sens, c'est justement la souplesse qui fait l'un des intérêts de cette méthode .

TABLEAU RÉCAPITULATIF DE NOS OBSERVATIONS

*

Malade	*Maladie*	*Phase*	*Mise en route du traitement d'induction*	*Durée du traitement d'induction*	*Protocoles les plus utilisé*
D..... Homme 35 ans	L.A.L.	1 - 2	05.08.1971	4 mois	Cytosine + Cyclophosphamide Cytosine + Daunorubicine
C..... Femme 19 ans	L.A.M.	1	23.08.1971	4 mois	Cytosine + Cyclophosphamide Cytosine + Daunorubicine Cyclophosphamide seule
L..... Femme 48 ans	L.A.M.	1	05.01.1972	52 jours	Cytosine seule Cytosine + Cyclophosphamide Cytosine + Daunorubicine
A..... Femme 62 ans	L.A.M.	1	14.02.1972	1 mois	Cytosine + Cyclophosphamide
L..... Homme 65 ans	L.A.M.	1	28.03.1972	2 mois	Cytosine + Cyclophosphamide
P..... Femme 49 ans	L.A.M.	1	28.08.1972	1 mois 1/2	Cytosine + Cyclophosphamide Cytosine + Daunorubicine
A..... Femme 47 ans	L.A.M.	1	31.08.1972	2 mois	Cytosine + Mercaptopurine Cytosine + Daunorubicine
M..... Femme 43 ans	L.A. Myélomono-cytaire	1	30.09.1972	1 mois	Cytosine + Cyclophosphamide Cytosine + Daunorubicine
SL.... Homme 45 ans	L.A. Hémocyto-blastique	1	19.09.1972	1 mois 1/2	Cytosine + Cyclophosphamide
L..... Femme 47 ans	L.A.M.	1	25.11.1972	Encore en cours	Cytosine + Daunorubicine
G..... Homme 66 ans	L.A. ?	1	30.11.1972	Encore en cours	Cytosine + Cyclophosphamide
H..... Femme	Anémie sidé-roblastique + Myéloblas-tose	1	29.05.1972	2 mois 1/2	Cytosine + Cyclophosphamide (en première partie du traitement)
R..... Femme 19 ans	Maladie de DI GUGLIELMO	1	07.10.1972	1 mois 1/2	Cytosine + Daunorubicine

re de cures totale de ytosine	Echecs	Rémissions	Durée rémission	Recul	Observations
8 6,370 g		+	10 mois	16 mois +	Actuellement en rechute
6 ,890 g		+	10 mois +	16 mois +	Intolérance digestive à la Cytosine
3	+				Décédée au moment où l'on notait une amélioration hématologique
2 ,530 g		+	9 mois +	10 mois +	Rémission de très bonne qualité
3	+				Etat clinique très médiocre n'ayant pas permis de mener à bien le traitement
5 ,200 g		+	3 mois +	4 mois +	Rémission de très bonne qualité
4 ,480 g		+	2 mois	4 mois +	
	+				Décédée
4 2,560 g		+	2 mois +	4 mois +	Rémission facilement obtenue malgré le type cytologique
3 2,025 g					En bonne voie.Contrôle médullaire montre une quasi-disparition des cellules blastiques
4 2,560 g	?	?			Pas encore de rémission médullaire
5 3 g	Essai insuffisant				La Cytosine a été exclue de la deuxième partie du traitement.Le protocole initial n'a pas été repris
1,8 g		+	1 mois $\frac{1}{2}$	2 mois $\frac{1}{2}$	Rémission de bonne qualité

CHAPITRE V

DISCUSSION GENERALE

°°°

I

RESULTATS OBTENUS AVEC LA CYTOSINE ARABINOSIDE UTILISEE SEULE

Nous sommes maintenant en mesure de faire un bilan objectif des pourcentages moyens de rémission complète, en fonction des modalités d'administration. Voici le bilan :

Injections intra-veineuses directes quotidiennes étalées sur un nombre de jours important	14 %
Perfusions continues jusqu'à rémission complète ou aplasie	19 %
Perfusions de 120 heures suivies de 9 jours libres de traitement	25 %
Injections rapides toutes les trois heures pendant 24 heures répétées tous les trois jours	22 %
Perfusions brèves ou semi-lentes avec ou sans dose de "charge" initiale	33 %

A la lecture de ces résultats, il semble que l'on puisse établir un classement en deux groupes :

- Dans le premier groupe, se placent les intraveineuses directes et les perfusions "au long cours"; ces deux méthodes sont les moins bonnes .

Les arguments que l'on peut opposer à la première sont étayés par la pharmacologie . L'inactivation rapide du produit n'entraîne qu'une concentration très brève . Pendant ce temps, tout au plus 50 % des cellules en phase de synthèse de D. N. A. sont atteintes .

La pharmacologie par contre, plaide en faveur de l'administration en perfusions continues . Ceci est parfaitement exact, mais ne peut justifier la continuité de ce schéma, sans récupération possible pour les tissus normaux . D'autre part, comme la dose tolérée varie d'une manière inversement proportionnelle au temps de passage, c'est-à-dire dose plus forte pour un temps de passage plus court, cette méthode ne permet qu'une faible posologie . Par sa prolongation, elle entraîne un risque aussi grand de cytopénie marquée ou compliquée(59); donc aucun avantage .

- Dans le deuxième groupe, nous trouvons les trois autres modalités ; nous les envisageons successivement :

1°- Méthode de SKIPPER

Les fondements de cette méthode ne peuvent être remis en question . Détruire chaque cellule leucémique en tenant compte du métabolisme du médicament , de la cinétique de restauration des tissus sains, du temps de doublement de la tumeur et du cycle cellulaire, représente l'éradication totale du processus malin, donc la guérison . Ce que l'on peut discuter, ce sont les difficultés d'application de cette méthode en clinique humaine .

a) Le nombre des cellules leucémiques qui compose la population correspondante ne peut être déterminé . Tout au plus, peut-on admettre le nombre de 10^{12} à 10^{13} dans une leucémie symptomatique.

b) Au temps de doublement de cette population, on ne peut attribuer qu'une valeur approximative de 5 à 6 jours . Il n'est pas possible en effet de chiffrer la mort cellulaire spontanée, ni le nombre des cellules en phase G_1 prolongée .

c) Le cycle cellulaire, d'une moelle leucémique, est enfin très variable, d'un malade à un autre, à l'intérieur d'une même population de cellules (24), selon les stades évolutifs de la maladie .

(24)	*Granulocytes et érythrocytes normaux*	*Expériences de Skipper*	*Stade précoce d'une leucémie*	*Stade avancé*
Phase S	13 à 16 h.	8 h.	16 h.	20 h.
Durée totale d'un cycle		12 h.	40 h.	2 à 10 jours

Ces réserves formulées, nous pouvons porter à l'actif de ce protocole :

a) Le principe du fractionnement des doses, selon un rythme suffisamment soutenu, pour entraîner une bonne concentration médicamenteuse (Réf. aux travaux de HO) .

b) Sa bonne tolérance habituelle sur le plan digestif , autorisant des doses totales parfois considérables (6, 380 g dans notre première observation) .

c) Sa faible toxicité médullaire . La dépression est obtenue d'une façon lente et soutenue .

2°- Perfusions continues sur 120 heures séparées par un intervalle libre de 9 jours .

Cette méthode s'appuie à la fois sur des arguments pharmacologiques (une bonne concentration médicamenteuse) et dynamique (la variabilité du cycle cellulaire) . Avec un traitement de cinq jours, on peut s'attendre à détruire la majorité des cellules en voie de division .

Ces deux arguments sont solides, mais, l'intervalle libre de 9 jours entre deux cures successives , permet aux cellules restantes de proliférer activement . D'autre part, ce laps de temps ne paraît pas devoir être réduit, compte-tenu de la toxicité médullaire de ce protocole (34) .

3°- Perfusions (1 h à 4 h) avec ou sans dose "amorce", poursuivies pendant quatre à cinq jours .

Le canevas de cette méthode semble être une concentration brève et massive, donc léthale, entretenue un certain temps par le goutte-à-goutte quotidien ou biquotidien (33-16) . L'intervalle entre les cures doit être le plus réduit possible . Nous devons mentionner que , dans les deux observations (n°1 et n°2) où la Cytosine arabinoside a été utilisée seule, elle l'a été selon cette modalité . Une amélioration s'en est suivie . Ce protocole paraît donc donner les meilleurs résultats mais sa justification théorique ne paraît pas probante .

Après avoir examiné les principales modalités d'administration , on est bien obligé d'admettre qu'aucune des trois méthodes retenues ne présente d'avantage évident sur les deux autres . Ceci n'est que le reflet des difficultés théoriques et pratiques dont il est actuellement impossible de sortir autrement que par les voies de l'empirisme .

II

RESULTATS OBTENUS AVEC LA CYTOSINE ARABINOSIDE UTILISEE EN ASSOCIATION

Le chapitre étudiant les différentes séquences thérapeutiques et celui où nous avons rapporté nos observations personnelles, nous permettent d'affirmer la supériorité des associations médicamenteuses .

Nous trouvons de nombreux chefs de file . Parmi ceux-ci, les protocoles C. O. A. P. et Cytosine arabinoside + Thioguanine, semblent les meilleurs .

Dans le service, la Cytosine arabinoside est utilisée conjointement à la Cyclophosphamide ou à la Daunorubicine . Ces deux antimitotiques sont actifs pendant toutes les phases du cycle cellulaire ; la Cytosine par contre, n'agit que pendant la phase "S" , ou phase de synthèse de D.N.A. A partir d'une certaine densité de cellules, très variable, la croissance cellulaire semble décroître . Une sorte de phase stationnaire se développe par allongement de la phase G_1 et par augmentation progressive de la mort cellulaire (24) .

Pendant cette phase, les cellules sont insensibles aux médicaments agissant seulement en phase "S", donc à la Cytosine arabinoside . Si on lui associe des produits qui agissent pendant toute la durée du cycle, tels la Daunorubicine ou la Cyclophosphamide, à condition d'employer des doses cytocides , on peut s'attendre à une bonne efficacité .

On peut, par ailleurs, s'interroger sur l'opportunité d'utiliser en première attaque les substances actives sur l'ensemble du cycle cellulaire . Secondairement, la Cytosine arabinoside pourrait détruire les cellules qui reprendraient une prolifération active . Il y aurait alors inversion du protocole actuel; ceci n'est qu'une suggestion .

- Comment décider du choix entre Cyclophosphamide et Daunorubicine ?

Dans les observations rapportées, du moins dans celles qui émanent directement du service, la Cyclophosphamide est initialement préférée . C'est principalement à cause de son absence d'effets toxiques majeurs sur la moelle osseuse, de son maniement facile et de sa bonne tolérance . Dans les formes lentement évolutives où l'envahissement leucémique paraît moins important, la répétition de ce seul protocole a permis d'induire des rémissions complètes (observations 4-9-11) .

Dans les formes présentant une acuité évolutive nette ou une résistance à l'association précédente, la Cytosine arabinoside et la Daunorubicine sont utilisées conjointement . Une cytopénie majeure contre-indique bien entendu l'emploi de cette séquence, en raison de la dépression médullaire brutale induite par la Daunorubicine .

Cette tactique a sans doute déclenché la régression de l'activité cellulaire leucémique dans le cas de Madame P... (observation n°6) et de Monsieur D... (observation n°1) . Elle n'obtient pas toujours le but recherché (observations 3 et 8) . C'est enfin la seule utilisée en ce moment même dans le traitement d'induction de Madame L... (observation n°10).

III
RESULTATS PERSONNELS

Le tableau qui termine le précédent chapitre résume à lui seul les principales données . Nous ne ferons que souligner quelques points importants et tenter de justifier, non la thérapeutique elle-même, nous venons de le faire, mais son rythme d'application .

POINTS INTERESSANTS A SOULIGNER

1°- Le nombre de rémissions obtenues.

Sur 11 cas de leucémies aiguës traitées il y a 6 rémissions complètes (une est actuellement en rechute) et deux améliorations très significatives (observations 10 et 11) .

2°- Le temps d'obtention de ces rémissions .

Il a fallu en moyenne deux mois et demi de traitement avec des écarts de 1 mois à 4 mois .

3°- Le nombre de cures nécessaires.

En moyenne 5 cures ont été administrées (de 2 à 8) . Elles correspondent à des écarts de doses 1,530 g à 6,370 g pour une dose moyenne de 3 g .

4°- Le nombre des échecs .

Ce sont des échecs totaux . Le décès de ces trois malades est survenu l'un en un mois, les deux autres en deux mois . Pour une large part, ils sont imputables à la thérapeutique .

5°- Les incidents et accidents survenus en cours de traitement .

Nous avons déjà insisté sur la thrombopénie souvent responsable d'accidents hémorragiques, et sur la leuconeutropénie, d'installation progressive avec le protocole utilisé, mais considérable . Les chiffres de 400 , 600 ou 900 G. B./mm^3 sont retrouvés dans plusieurs observations (cf. courbes) . C'est pour pallier ces risques majeurs que corticothérapie et antibiothérapie sont établies systématiquement .

L'anémie, par contre, si elle est constante, n'est pas prise en considération dans la conduite thérapeutique . Elle est faiblement influencée par cette dernière et se répare assez vite par des transfusions . Celles-ci ont d'ailleurs été largement utilisées chez les 13 malades présentés : transfusion de sang total, d'hématies déplasmatisées, ou de plaquettes .

Pendant les cures successives du traitement d'induction, avec la cytosine en association on a déploré :

- un hématome suppuré peu avant le décès de la malade (observation n°3),
- une phlébite suivie d'infarctus pulmonaires (observation n°4),
- une angine ulcéro-nécrotique et un abcès dentaire (observation n°7),
- des crises de coliques néphrétiques (observation n°9),
- des métrorragies importantes (observation n°10),
- des épisodes fébriles (retrouvés dans toutes les observations) .

6°- La tolérance médicamenteuse.

Elle est très bonne dans l'ensemble . Les nausées et les vomissements n'ont jamais nécessité l'arrêt de la thérapeutique, sauf dans le cas de Mademoiselle C.. (observation n°2) . Une hyperuricémie a été retrouvée (observation n°9) entraînant des crises de coliques néphrétiques . Cette incidence, rare, avait déjà été soulignée .

7°- La durée des rémissions .

Dans deux observations, elle est supérieure à dix mois . Les autres sont plus récentes . Cette durée de rémission, dans les formes myéloblastiques, reste un facteur très préoccupant pour les thérapeutes .

JUSTIFICATIONS DES MODALITES D'ADMINISTRATION

1°- Injections selon la méthode de SKIPPER .

Nous avons déjà formulé toutes les objections que l'on peut lui opposer . Nous n'avons retenu que les avantages : sa très bonne tolérance , l'intérêt théorique, par sa répétition, d'atteindre chaque fois un bon pourcentage de cellules en phase S, à défaut des 99 préconisé par SKIPPER . Cette méthode doit aussi assurer une bonne concentration médicamenteuse .

2°- Rythme hebdomadaire (J_1 - J_8)

Si on retient la durée du cycle cellulaire comme étant de 2 à 10 jours (24), l'intervalle de 7 jours entre les cures ne permet pas une prolifération trop importante.

Il semble d'autre part, que la toxicité soit plus faible avec des doses plus étalées, le temps de récupération des tissus sains étant respecté .

Ce rythme autorise des traitements prolongés. C'est un avantage important, compte-tenu de la lenteur relative des résultats obtenus avec la Cytosine arabinoside.

Cette durée d'administration prolongée permet l'utilisation des doses fortes à long terme .

CONCLUSIONS

Cette étude met en évidence l'activité très variable d'un médicament, la Cytosine arabinoside, en fonction de son mode d'administration, des doses employées et de leur répartition dans le temps . D'où une intrication extrême de facteurs divers, soulignant la difficulté d'établir un protocole définitif .

Cet antimitotique, déjà très valable, utilisé seul, prend toute sa valeur dans un complexe thérapeutique .

Ceci pose le problème général de la comparaison des avantages obtenus par monochimiothérapie et par polychimiothérapie . En faveur de cette dernière, plaident les arguments concordants de la littérature et de notre expérience personnelle .

Sur une courte série, la Cytosine arabinoside, administrée en injections intra-veineuses directes, toutes les trois heures, pendant vingt-quatre heures, a été associée à une injection de Cyclophosphamide ou de Daunorubicine, pratiquée à la vingt-quatrième ou à la vingt-septième heure . Cette séquence thérapeutique a été répétée chaque semaine, aboutissant ainsi à des résultats satisfaisants .

Sur treize cas, deux sont encore actuellement en traitement d'induction, sept ont bénéficié d'une rémission de bonne qualité (deux mois $^{+}$ à dix mois $^{+}$) , trois sont décédés rapidement (en un et deux mois), un n'a pas reçu un essai thérapeutique suffisant . La rémission

médullaire est d'ores et déjà assurée chez une des malades en induction . Nous manquons néanmoins du recul nécessaire pour porter un jugement définitif .

On peut enfin suggérer la possibilité d'utiliser d'abord les substances actives sur l'ensemble du cycle . La diminution de la densité cellulaire qui s'ensuivrait, contraindrait un plus grand nombre de cellules blastiques à se diviser . Dans un deuxième temps, la Cytosine arabinoside interviendrait plus activement . L'efficacité d'une polychimiothérapie n'est sans doute pas indifférente à la séquence d'utilisation qui la compose .

SERMENT

En présence des maîtres de cette École, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu,
Le Président de l'Université de Bordeaux II :
H. BRICAUD

Bon à imprimer,
Le Président de Thèse :
R. SARIC

Vu et permis d'imprimer,
Bordeaux, le 16 Janvier 1973
Le Chancelier des Universités :
R. PAULIAN

B I B L I O G R A P H I E

1. BAGULEY B.C. and FALKENHAUG E.M. - Plasma half-life of Cytosine arabinoside (NSC 63878) in patients treated for acute myeloblastic leukemia. Cancer Chemother. Rep., 1971, 55 : 291 - 298.

2. BARRY A., DELAGE J.M. - Le traitement des leucémies aiguës. L'Union Med. du Canada, 1970, 99 : 1045 - 1054.

3. BELL W.R. and Al. - Cytogenetic and Morphologie Abnormalities in Human Bone Marrow cells during Cytosine arabinoside Therapy. Blood, 1966, 27 : 771 - 781.

4. BERNARD J. et Coll. - Etude de la rémission complète des leucémies aiguës (analyse de 300 observations). N.R.Fr. Hemat., 1962, 2 : 195 - 222.

5. BERNARD J. et Coll. - Un nouvel agent actif dans le traitement des leucémies aiguës. Pr. med., 1966, 74 : 799 - 802.

6. BERNARD J. et Coll. - Traitements actuels des leucémies aiguës. Pr. Med., 1966, 74 : 1241 - 1245.

7. BERNARD J. - Acute leukemia treatment. Cancer Res., 1967, 27 : 2565 - 2569.

8. BERNARD J. - Expertise clinique : résultats du traitement des hémopathies malignes par la Cytosine arabinoside (à propos de 169 observations). Mars 1971.

9. BERNARD J., JACQUILLAT Cl. and WEIL M. - Treatment of the acute leukemia.
Seminars in Hemat., 1972, 2 : 181 - 191.

10. BLOCK J.B. and Al. - Hematologic and Cytogenetic abnormalities during Cytosine arabinoside (CA) Therapy.
Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 1965, 6 : 6.

11. BODEY G.P. and Al. - Cytosine arabinoside (NSC 63878) Therapy for acute leukemia in adults.
Cancer Chemother. Rep., 1969, 53 : 59 - 66.

12. BODEY G.P. - Combination therapy in adult acute leukemia : Ara-C plus Cytoxan, and Ara-C Cytoxan, Oncovin and Prednisone.
Proc. Chemother., conf. Ara-C, 1969 : 170 - 176.

13. BODEY G.P. and Al. - Therapy of acute leukemia with the combination of Cytosine arabinoside (NSC 63878) and Cyclophosphamide (NSC 262).
Cancer Chemother. Rep., 1970, 54 : 255 - 262.

14. BRODIE G.N., PENNY R. - Experience with the use of Cytosine arabinoside in adult acute leukemia.
Med. J. Aust., 1970, 1 : 635 - 637.

15. BROOK J., SCOTT J.L., MASS R.E. - Intermittent Cytosine arabinoside in the treatment of acute leukemia.
Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 1968, 9 : 9.

16. BUCHANAN J.G. - Cytosine arabinoside therapy for acute myeloid leukemia in adults.
New Zealand Med. J., 1971, 74 : 153 - 159.

17. BURKE P.J. and Al. - A clinical evaluation of dose and schedule of administration of Cytosine arabinoside.
Cancer Res., 1968, 28 : 274.

18. BURKE P.J. and Al. - Therapy for acute leukemia in adults with Cytosine arabinoside (NSC 63878) Vincristine (NSC 67574) and Prednisone (NSC 10023).
Cancer Chemother. Rep., 1968, 52 : 305.

19. BURKE P.J. - A clinical evaluation of a prolonged schedule of Cytosine arabinoside.
Cancer Res., 1970, 30 : 1512.

20. CAMPBELL J.B. - The inhibition of rabies virus by arabinosyl Cytosine. Studies on the mechanism and specificity of action.
Virology, 1968, 34 : 701.

21. CAREY R.W. and ELLISON R.S. - Continuous Cytosine arabinoside infusion in patients with neoplasie disease.
Clin. Res., 1965, 13 : 337.

22. CAREY R.W. - Comparative study of Cytosine arabinoside therapy alone and combined with Thioguanine, Mercaptopurine of Daunomycin in acute myeloblastic leukemia.
Proc. Amer. Ass. Cancer Res., 1970, 11 : 15.

23. CHU M.Y. and FISCHER G.A. - A proposed mechanism of action of 1 - β - D - Arabinofuranosyl Cytosine as an inhibitor of the growth of leukemic cells.
Biochem. Pharmacol., 1962, 11 : 423.

24. CLARKSON B.D., FRIED J. - Changing concepts of treatment in acute leukemia.
Med. Clin. N. America, 1971, 55 : 561.

25. CREASEY W.A. and Al. - Biochemical and pharmacological studies with 1 - β - D - Arabinofuranasyl Cytosine in man.
Biochem. Pharmacol., 1966, 15 : 1417.

26. CROWTHER D. and Al. - Combination chemotherapy using L-Asparaginase - Daunorubicine and Cytosine arabinoside in adults with acute myelogenous leukoemia.
Brit. Med. J., 1970, 4 : 513 - 517.

27. DE CONTI R.C. and Al. - Clinical and hematological effects of intermittent infusions of Cytosine arabinoside in patients with leukemia and solid tumors.
Clin. Res., 1968, 16 : 358.

28. ELLISON R.R. and Al. - Arabinosyl Cytosine : a useful agent in the treatment of acute leukemia in adults.
Blood, 1968, 32 : 507.

29. EVANS J.S. and Al. - Antitumor activity of 1 - β - D - Arabinofuranosyl Cytosine Hydrochloride.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1961, 106 : 350.

30. FARROW M.G. and K. VAN DYKE - A micro system for screening anti-leukemie drugs utilizing human whole blood.
Chemother., 1971, 16 : 76 - 84.

31. FIERE D. - Quelques aspects de la leucémie aiguë myéloblastique.
Lyon, Medit. Med., 1971, 3 : 187.

32. FIERE D., BRYON P.A., DECHAVANNE M., GUYON J.M., KAMI S., REVOL L. - Evolution thérapeutique de 63 leucémies aiguës myélobalstiques récentes.
Lyon, Medit. Med., 1971, 3 : 225.

33. FIERE D., BRYON P.A., GUYON J.M., REVOL L. - Premier bilan de la Cytosine arabinoside dans le traitement des leucémies aiguës.
Lyon,Medit. Med., 1971, 3 : 198 - 199.

34. FREI E. - III - Informal discussion experimental basis for the chemical eradication of leukemia.
Cancer Res., 1967, 27 : 2656 - 1657.

35. FREI E. and Al. - Dose schedule and antitumor studies of Arabinosyl Cytosine.
Cancer Res., 1969, 29 : 1325 - 1332.

36. FREIREICH E.J., BODEY G.P., HARRIS J.E., HART J.S. - Therapy for acute granulocytic leukemia.
Cancer Res., 1967, 26 : 2573 - 2577.

37. FREIREICH E.J. and Al. - Remission induction in adults with acute myelogenous leukemia. In Mathé G. (Ed.): advances in the treatment of acute (blastic) leukemias, Berlin, Springer - Verlag, 1970.

38. GEE T.S., YU K.P., AUGUSTIN B.T., KRAKOFF J.M., CLARKSON B.D. - Combination therapy of adult acute leukemia with Thioguanine and 1 - β - D - Arabinofuranosyl Cytosine.
Proc. Amer. Ass. Cancer Res., 1968, 9 : 23.

39. GLUCKMAN E. - Traitement des leucémies aiguës myéloblastiques.
Copie Documentation Upjohn (sans référence).

40. GUYER R.J., WINFIELD D.A. and Al. - Combination chemotherapy in acute myeloblastic leukemia.
Brit. Med. J., 1971, 1 : 231.

41. HENDERSON E.S. and BURKE P.J. - Clinical experience with Cytosine arabinoside.
Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 1965, 6 : 102.

42. HENDERSON E.S. and Al. - Cytosine arabinoside infusions in adult and childhood acute myelocytic leukemia.
Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 1968, 9 : 29.

43. HO D.H.W. - Arabinosyl Cytosine metabolism.
Proc. Amer. Ass. Cancer Res., 1970, 11 : 37.

44. HO D.H.W. - Clinical pharmacology of 1 - β - arabinofuranosyl Cytosine.
Clin. Pharmacol. and Ther., 1971, 12 : 944 - 954.

45. HOLLAND J.F. - Therapy of acute leukemia.
XIII International congress of hematology, Munich, 1970.

46. ISRAEL L. - Expertise clinique.
Juin 1971.

47. JACQUILLAT C.L., WEIL M., BOIRON M. - La méthode de réinduction dans le traitement des leucémies aiguës.
Act. Hemato., 1968, 2 : 12.

48. JACQUILLAT C.L., SCHAISON G., WEIL M., GEMON M.F., LOISEL J.P. - Traitement des leucémies aiguës.
Med. Européenne, 1972, 17 : 27 - 34.

49. LOO R.V. and Al. - Clinical pharmacology of Cytosine arabinoside.
Proc. Amer. Assoc.Cancer Res., 1965, 6.

50. MARONCELLI P. and Al. - Cytosine arabinoside in the treatment of acute myeloblastic leukemias.
Minerva Med., 1971, 62 : 1110-19.

51. MATHE G., SCHWARZENBERG L., HAYAT M., SCHNEIDER M. - Chimiothérapie de la leucémie L. 1210 : Comparaison pour 7 composés des effets de l'administration continue sur 20 jours et de l'administration d'une dose unique massive, précoce ou tardive.
Rev. Franç. Etude Clin. Biol., 1968, 13 : 951-960.

52. MATHE G. - La chimiothérapie des cancers (leucémies, hématosarcomes, tumeurs solides).
Expansion, Sc. Franç. 2ème édit., 1969.

53. MATHE G. - Expertise clinique, 1971 (mai).

54. PAPAC R.J. and Al. - Clinical and pharmacological studies with 1 - β - D - Arabinofuranosyl Cytosine (Cytosine arabinoside).
Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 1965, 6 : 50.

55. PAPAC R.J. and Al. - Effects of 1 - β - D - Arabinofuranosyl Cytosine, hydrochloride on regenerating bone marrow.
Cancer Res., 1965, 25 : 9.

56. RODRIGUEZ V. and Al. - Remission induction of adult acute leukemia with combination chemotherapy.
Clin. Pharmacol. and Ther., 1971, 12 : 961 - 971.

57. SCHABEL F.M. - Improvement of therapeutie activity of antileukemie agents in experimental systems by varying dose schedules and by combination therapy.
Intern. Congress. Chemother., 1965, 7 : 65.

58. SCHMIDT L.M. and Al. - Combination therapy with Arabinosyl Cytosine and Thioguanine.
Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 1970, 11 : 70.

59. SCHWARZENBERG L. and Al. - Essai de traitement des leucémies aiguës par la Cytosine arabinoside selon la méthode de Skipper.
Nouv. Rev. Fr. Hémato., 1969, 9 : 199.

60. SKIPPER H.E. - Perspectives in cancer chemotherapy : Therapeutic Design.
Cancer Res., 1964, 24 : 1295 - 1303.

61. SKIPPER H.E. and Al. - Experimental evaluation of potential anticancer agents. XXI scheduling of Arabinosyl Cytosine to take advantage of its S. phase specificity against leukemia cells.
Cancer Chemother. Rep., 1967, 51 : 125.

62. SKIPPER H.E. - Improvement of the model systems.
Cancer Res., 1969, 29 : 2329 - 2333.

63. SKIPPER H.E. - Ara-C unbalanced growth and schedule dependency.
Proc. Chemother. Conf. Ara-C, 1969, 27.

64. TALLEY R.W. and Al. - Cytosine arabinoside human pharmacology and toxicity.
Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 1962, 3 : 366.

65. TALLEY R.W. and VAITKEVICIUS V.K. - Megaloblastosis produced by a Cytosine antagonist 1 - β - D - Arabinofuranosyl Cytosine.
Blood, 1963, 21 : 352.

66. TALLEY R.W. and Al. - Clinical pharmacology and antitumor activity of Cytosine arabinoside.
Cancer, 1967, 20 : 809.

67. VADLAMUDI S. and Al. - Influence of colcemid on therapeutic effectiveness of Cytosine arabinoside.
Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 1968, 9 : 73.

68. VOGLER W.R. - 1 - β - bis (2 - chloroethyl - 1 - nitrosourea) and Cytosine arabinoside combination in acute leukemia.
Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 1968, 9 : 74.

69. WHITECAR J.P., BODEY G.P. and FREIREICH E.J. - Combination therapy (C.O.A.P.) of adult acute leukemia. Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 1970, 11 : 83.

70. ZUBROD C.G. - Treatment of the acute leukemias. Cancer Res., 1967, 27 : 2557.

Editions BERGERET - 2, rue Bergeret-Bordeaux- Tél. 91.12.59

TABLE DES MATIERES

Pages

CHAPITRE I - La Cytosine arabinoside 3

I - Présentation de la Cytosine arabinoside 3
- Chimie et formule développée 4

II - Principales caractéristiques 5
A / Activité de la cytosine arabinoside 5
B / Notion de résistance 7
C / Réactions croisées 8
D / Tolérance 8

III - Mode d'action 9

IV - Pharmacologie 14
- Techniques de base 15
- Résultats 15

V - Toxicité 20
A / Cytosine arabinoside et moelle osseuse .. 20
B / Incidence gastro-intestinale 24
C / Incidence hépatique et rénale 25
D / Autres incidences 25

CHAPITRE II - Fondement de l'application thérapeutique (Méthode de SKIPPER) 27

I - Travaux expérimentaux de base 27

II - Cinétique cellulaire 29
A / Rappel des phases de la division cellulaire 29
B / Diagramme de la prolifération cellulaire et de la sensibilité à la thérapeutique 30

III - Expérimentations concernant la cytosine arabinoside (ARA-C) 32
A / ARA-C et division cellulaire 32

Pages

B / Cytotoxicité de l'Ara-C 33
C / Efficacité de l'Ara-C selon différents protocoles 33

CHAPITRE III - Principaux schémas thérapeutiques 37

I - Cytosine employée seule en traitement d'induction 37
II - Cytosine arabinoside employée en traitement d'entretien 48
III- La Cytosine arabinoside en association 51

CHAPITRE IV - Observations personnelles 66

CHAPITRE V - Discussion générale 122
I - Résultats obtenus avec la Cytosine arabinoside utilisée seule 122
II - Résultats obtenus avec la Cytosine arabinoside utilisée en association 126
III- Résultats personnels 128

CONCLUSIONS 132

BIBLIOGRAPHIE 135

EDITIONS BERGERET -2, rue Bergeret-BORDEAUX. Tél.91.12.59